ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕКОКСА

(LEKOXA)

Склад:

діюча речовина: целекоксиб;

1 капсула тверда містить целекоксибу 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; натрію кроскармелоза; повідон; спирт ізопропіловий; магнію стеарат;

капсули по 100 мг: капсула (заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин);

капсули по 200 мг: капсула (титану діоксид (Е 171), желатин).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 100 мг – тверді желатинові капсули, розміром № 2, непрозорі, кришечка та корпус бежевого кольору, що містять порошок білого або майже білого кольору;

капсули по 200 мг – тверді желатинові капсули, розміром № 0, непрозорі, кришечка та корпус білого кольору, що містять порошок білого або майже білого кольору.

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 механізм його 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

Вплив на тромбоцити

У клінічних дослідженнях 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 у плані підвищення ризику розвитку серйозних серцево-судинних тромботичних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням целекоксибу.

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 2 рази на добу; при вищих дозах спостерігається менш пропорційне збільшення показників. Целекоксиб характеризується широким розподілом та високим рівнем зв'язування з білками плазми крові. Целекоксиб метаболізується головним чином CYP2C9 з періодом напіввиведення приблизно 11 годин.

Абсорбція

Після перорального застосування максимальний рівень целекоксибу у плазмі крові досягається приблизно через 3 години. У разі прийому натще у дозі до 200 мг 2 рази на добу як максимальний рівень целекоксибу 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 (див. розділ «Вплив вживання їжі»). Дослідження абсолютної біодоступності целекоксибу не проводили. При багаторазовому застосуванні рівноважний стан досягається на п'ятий 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 целекоксибу натще (n=36, 19–52 роки)				

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

CL/F – плазмовий кліренс.

Вплив вживання їжі

При застосуванні целекоксибу з їжею з високим вмістом жирів C_{max} спостерігались із затримкою приблизно на 1–2 години з підвищенням загальної абсорбції (AUC) від 10 % до 20 %. При застосуванні целекоксибу натще у дозах понад 200 мг спостерігається сублінійне збільшення значень C_{max} та AUC, що пов’язують з його низькою розчинністю у водному середовищі.

Одночасне застосування целекоксибу з антацидами, що містять алюміній та магній, призводило до зниження його концентрації у плазмі крові зі зниженням показника C_{max} на 37 % та AUC на 10 %. Целекоксиб у дозах до 200 мг 2 рази на добу можна приймати незалежно від вживання їжі. Для покращення всмоктування вищі дози (400 мг 2 рази на добу) слід застосовувати 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}, часу досягнення максимальної концентрації (T_{max}) або періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

У здорових добровольців при застосуванні в клінічному діапазоні доз целекоксиб майже повністю зв’язується з білками плазми 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 целекоксибу у 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 %) незміненої речовини виводиться зі сечею та калом. Після перорального

застосування одноразової дози целекоксибу, міченого радіоізотопом, приблизно 57 % дози виводилося з калом і 27 % – зі 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 целекоксибу 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 (віком 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

У клінічному дослідженні 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 кг та 25 кг кліренс буде меншим на 40 % та 24 % відповідно порівняно з дорослими пацієнтами із 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 з 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 <10 кг не проводили, також не проводили дослідження тривалістю більше 24 тижнів.

Пацієнти різних рас

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

Порушення функції печінки

У пацієнтів із легким порушенням функції печінки спостерігалося середнє збільшення C_{max} та

AUC целекоксибу на 53 % та 26 % відповідно порівняно з пацієнтами, які мають нормальну функцією печінки. У пацієнтів із помірним порушенням функції печінки відповідні показники збільшувалися на 41 % та 146 % відповідно. Швидкість метаболізму целекоксибу у пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки корелювала з рівнем сироваткового альбуміну. Лікування пацієнтів із помірним порушенням функції печінки (рівень сироваткового альбуміну 25–35 г/л) слід розпочинати з половини рекомендованої дози. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (сироватковий альбумін < 25 г/л) не досліджувалися; застосування целекоксибу таким пацієнтам протипоказане.

Порушення функції нирок

Досвід застосування целекоксибу у пацієнтів із порушенням функції нирок обмежений. Фармакокінетика целекоксибу у цієї групи пацієнтів спеціально не вивчалася, однак суттєвих змін очікувати не слід. Незважаючи на це, необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із порушенням функції нирок. Целекоксиб протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок.

Дослідження взаємодії лікарських засобів

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

Ацетилсаліцилова кислота

При застосуванні НПЗЗ з ацетилсаліциловою кислотою ступінь їх зв’язування з білками плазми крові знижувався, хоча кліренс незв’язаної форми НПЗЗ не змінювався. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома. Клінічно значущі взаємодії НПЗЗ з ацетилсаліциловою кислотою зазначено у розділі «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 тих 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 вивчення 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 у 3–7 разів вищими порівняно з пацієнтами із 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 процесі подвійного 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 2 рази на добу, 600 мг ібупрофену 3 рази на добу або 375 мг напроксену 2 рази 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 летальні випадки через серцево-судинні захворювання (включаючи летальні випадки від крововиливів), нелетальний інфаркт міокарда та нелетальний інсульт. Усім пацієнтам було призначено у відкритому режимі езомепразол (20–40 мг) як гастропротектор. Рандомізація у групи лікування була стратифікована за початковим рівнем застосуванням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти.

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 2 рази 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 із 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 2 рази на добу відбулося у порівняно невеликої частки від загальної кількості пацієнтів, які приймали целекоксиб (5,8 %), результати дослідження PRECISION не є прийнятними для визначення відносної безпеки для серцево-судинної системи застосування целекоксибу в дозі 200 мг 2 рази на добу порівняно з ібупрофеном і напроксеном у відповідних дозах.

У додатковому дослідженні PRECISION-ABPM з участю 444 пацієнтів, станом на четвертий місяць після застосування целекоксибу в дозі 100 мг 2 рази на добу середньодобове значення систолічного артеріального тиску знижувалося на 0,3 мм рт. ст., тоді як після застосування ібупрофену та напроксену у відповідних дозах середньодобове значення систолічного артеріального тиску підвищувалося на 3,7 мм рт. ст. і 1,6 мм рт. ст. відповідно. Ці зміни призвели до статистично та клінічно значущої різниці у 3,9 мм рт. ст. ($p = 0,0009$) між целекоксибом та ібупрофеном і статистично незначущої різниці в

1,8 мм рт. ст. (p = 0,119) між целекоксибом і напроксеном.

Клінічні характеристики

Показання

- Симптоматичне лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту (див. розділ «Особливості застосування»).
- Лікування гострого болю у дорослих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).
- Лікування первинної дисменореї (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказання

- Підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до целекоксибу та/або до інших компонентів лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність в анамнезі бронхіальної астми, випадків кропив'янки, гострого риніту, носових поліпів, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2. У таких пацієнтів були зареєстровані тяжкі, інколи летальні анафілактичні реакції на НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність в анамнезі реакції алергічного типу до сульфаніламідних препаратів.
- Після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування (див. розділ «Особливості застосування»).
- Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча.
- Запальні захворювання кишечнику.
- Застійна серцева недостатність (клас II – IV за класифікацію NYHA).
- Встановлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання.
- Тяжкі порушення функції печінки (альбумін плазми крові <25 г/л або показник за шкалою Чайлда–П'ю ≥ 10).
- Застосування пацієнтами з розрахунковим кліренсом креатиніну <30 мл/хв.
- Вагітність і застосування жінками репродуктивного віку, які не використовують ефективний метод контрацепції.
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, що впливають на гемостаз

При одночасному застосуванні целекоксибу та антикоагулянтів підвищується ризик виникнення серйозної кровотечі порівняно із застосуванням кожного з цих засобів окремо. Целекоксиб та антикоагулянти, такі як варфарин, виявляють синергічний ефект на кровотечі. Тому у пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, слід ретельно контролювати протромбіновий час і міжнародне нормалізоване відношення (INR), особливо у перші кілька днів після початку терапії целекоксибом або зміни дози целекоксибу. Повідомлялося про випадки кровотечі у зв'язку зі збільшенням протромбінового часу, переважно у пацієнтів

літнього віку, які одночасно отримували целекоксиб і варфарин, деякі з цих випадків були летальними.

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 НПЗЗ підвищує ризик виникнення кровотечі більше, ніж застосування НПЗЗ у вигляді монотерапії.

У разі одночасного застосування целекоксибу з антикоагулянтами (наприклад, із варфарином), антитромбоцитарними лікарськими засобами (наприклад, із ацетилсаліциловою кислотою), селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН) слід здійснювати моніторинг пацієнтів щодо виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота

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

У двох дослідженнях з участю здорових добровольців та пацієнтів з остеоартритом і хронічним захворюванням серця відповідно було продемонстровано, що целекоксиб (у дозі 200–400 мг на добу) не впливає на кардіопротекторну антитромбоцитарну дію ацетилсаліцилової кислоти (у дозі 100–325 мг).

Зазвичай одночасне застосування целекоксибу та ацетилсаліцилової кислоти у знеболювальних дозах не рекомендується через підвищений ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Целекоксиб не слід застосовувати замість ацетилсаліцилової кислоти у низькій дозі для профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину та β-адреноблокатори

При одночасному застосуванні з НПЗЗ можливе зменшення гіпотензивного ефекту інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину, діуретиків або β-адреноблокаторів (у тому числі пропранололу).

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

При одночасному застосуванні целекоксибу 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 целекоксибу та інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину у пацієнтів літнього віку та в осіб зі зневодненням або порушеннями функції нирок слід здійснювати моніторинг щодо виникнення ознак порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі одночасного застосування цих лікарських засобів пацієнтам слід вживати належну кількість рідини. На початку лікування та періодично після цього необхідно проводити оцінку функції нирок.

У 28-денному клінічному дослідженні у пацієнтів з гіпертензією I та II стадії, контрольованою лізиноприлом, прийом целекоксибу 200 мг двічі на добу не призвів до клінічно значущих підвищень середньодобового систолічного або діастолічного артеріального тиску порівняно з плацебо, що визначалося за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Серед пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 200 мг двічі на добу, 48 % вважалися нечутливими до лізиноприлу під час останнього візиті до клініки, у той час як серед пацієнтів, які отримували плацебо, таких було 27 %; ця різниця була статистично значущою.

Діуретики

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

При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід здійснювати моніторинг стану пацієнта щодо появи ознак порушення функції нирок, додатково переконуючись в ефективності діуретика, включаючи антигіпертензивну дію (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин

Доведено, що одночасне застосування целекоксибу з дигоксином призводить до підвищення концентрації дигоксину у плазмі крові та подовження його $t_{1/2}$. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів слід здійснювати моніторинг рівня дигоксину у плазмі крові.

Препарати літію

НПЗЗ 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 НПЗЗ синтезу простагландинів у нирках.

У здорових осіб одночасне застосування целекоксибу у дозу 200 мг двічі на добу з літієм у дозі 450 мг двічі на добу призвело до середнього збільшення C_{max} літію на 16 % і площі під кривою на 18 %. Тому пацієнти, які приймають літій, повинні перебувати під ретельним спостереженням на початку лікування, а також під час припинення застосування целекоксибу.

При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо ознак токсичної дії літію.

Метотрексат

При одночасному застосуванні з НПЗЗ підвищується токсичність метотрексату (наприклад, нейтропенії, тромбоцитопенії, порушення функції нирок). Целекоксиб не впливає на фармакокінетику метотрексату. У разі одночасного застосування слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо токсичності метотрексату.

Циклоспорин і такролімус

При одночасному застосуванні целекоксибу з циклоспорином або такролімусом підвищується нефротоксичність циклоспорину або такролімусу. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо ознак порушення функції нирок.

Інші НПЗЗ, саліцилати

При одночасному застосуванні целекоксибу з іншими НПЗЗ або саліцилатами (наприклад, із дифлунізалом та салсалатом) підвищується ризик токсичності для шлунково-кишкового тракту з незначним підвищенням ефективності або без підвищення взагалі (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування целекоксибу з іншими НПЗЗ або саліцилатами не рекомендується.

Пеметрексед

При одночасному застосуванні целекоксибу та пеметрекседу пацієнтам з порушенням функції нирок може підвищуватися ризик пов’язаної із застосуванням пеметрекседу мієлосупресії та токсичної дії на нирки і шлунково-кишковий тракт (див. інструкцію для медичного застосування пеметрекседу).

У разі одночасного застосування цих лікарських засобів пацієнтам із порушеннями функції нирок, кліренс креатиніну в яких коливається від 45 мл/хв до 79 мл/хв, слід здійснювати моніторинг щодо ознак мієлосупресії і токсичної дії на нирки та шлунково-кишковий тракт.

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

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

Інгібування CYP2C19

In vitro дослідження показали потенціал целекоксибу інгібувати метаболізм, каталізований CYP2C19. Клінічне значення цієї *in vitro* знахідки невідоме. Прикладами лікарських засобів, які метаболізуються CYP2C19, є діазепам, циталопрам та іміпрамін.

Інгібітори або індуктори CYP2C9

Метаболізм целекоксибу опосередковується переважно ізоферментом цитохрому P450 CYP2C9 у печінці. При одночасному застосуванні целекоксибу з лікарськими засобами, які є відомими інгібіторами CYP2C9 (наприклад, із флуконазолом), може посилюватися рівень впливу і

токсичність целекоксибу, тоді як при одночасному застосуванні з індукторами CYP2C9 (наприклад, із рифампіном, карбамазепіном та барбітуратами) може зменшуватися ефективність целекоксибу. Одночасне застосування целекоксибу у дозі

200 мг одноразово та флуконазолу, потужного інгібітора CYP2C9, у дозі 200 мг один раз на добу призвело до середнього збільшення C_{max} целекоксибу на 60 % і AUC на 130 %.

Коли розглядається можливість призначення целекоксибу, оцінюють анамнез кожного пацієнта. У разі застосування целекоксибу одночасно з інгібіторами або індукторами цитохрому CYP2C9 обґрунтованою є корекція дози целекоксибу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Целекоксиб не впливає на фармакокінетику толбутаміду (субстрат CYP2C9) або глібенкламіду клінічно значущою мірою.

Субстрати CYP2D6

Результати досліджень *in vitro* свідчать, що целекоксиб хоч і не є субстратом, є інгібітором CYP2D6. Плазмові концентрації лікарських засобів, які є субстратами цього ферменту, можуть підвищуватися при одночасному застосуванні з целекоксибом. Прикладами таких лікарських засобів є антидепресанти (трициклічні та СІЗЗС), нейролептики, антиаритмічні препарати тощо. Дозу індивідуально титрованих субстратів CYP2D6 може знадобитися зменшити на початку лікування целекоксибом або при збільшенні його дози, а при припиненні лікування целекоксибом – відповідно підвищити.

Одночасне застосування целекоксибу у дозі 200 мг двічі на добу призвело до збільшення плазмових концентрацій дексометорфану і метопрололу (субстрати CYP2D6) у 2,6 та

1,5 раза відповідно. Це збільшення зумовлене інгібуванням метаболізму субстратів CYP2D6 целекоксибом.

Отже, потенційно можлива взаємодія лікарських засобів *in vivo* з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2D6 (наприклад, з атомоксетином), а також целекоксиб може підвищувати рівень впливу та токсичність цих лікарських засобів.

Коли розглядається можливість призначення целекоксибу, оцінюють анамнез кожного пацієнта. У разі застосування целекоксибу одночасно із субстратами цитохрому CYP2D6 обґрунтованою є корекція його дозування (див. розділ «Фармакокінетика»).

Кортикостероїди

При одночасному застосуванні целекоксибу з кортикостероїдами може підвищуватися ризик виникнення виразок у шлунково-кишковому тракті або кровотечі. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів щодо ознак кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні контрацептиви

У дослідженні взаємодії целекоксиб не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику

пероральних контрацептивів (1 мг норетистерону / 35 мкг етинілестрадіолу).

Кетоконазол і антациди

Не було виявлено впливу кетоконазолу або антацидів на фармакокінетику целекоксибу.

Особливості застосування

Ризик серцево-судинних тромботичних явищ

Клінічні дослідження декількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗЗ тривалістю до 3 років продемонстрували підвищений ризик виникнення серйозних побічних тромботичних подій, 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 НПЗЗ. Відносне підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень порівняно із частотою на початковому рівні, яке пов'язують із застосуванням НПЗЗ, відбувається як у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнень, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак пацієнти з 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. Пацієнти з істотними факторами ризику серцево-судинних подій (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) повинні лікуватися целекоксибом лише після ретельного оцінювання співвідношення користь / ризик (див. розділ «Фармакологічні властивості»). 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 целекоксибу у вищих дозах.

У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому пацієнти зі спорадичними аденоматозними поліпами отримували целекоксиб у дозі 200 мг або 400 мг двічі на добу, було відзначено підвищення частоти виникнення серйозних серцево-судинних подій (зокрема інфаркту міокарда) порівняно з групою плацебо.

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 НПЗЗ 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 НПЗЗ, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого можливого періоду лікування. Точна величина ризику, пов'язаного з одноразовим застосуванням, а також тривалість лікування, за якої зростає ризик серцево-судинних ускладнень, наразі не встановлені. 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 НПЗЗ, відсутні. Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та НПЗЗ, такого як целекоксиб, підвищує ризик серйозних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Шлунково-кишкова кровотеча, виникнення виразок та перфорації»).

У дослідженні CLASS сумарні показники Каплана − 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. За даними дослідження CLASS, частота виникнення артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які отримували целекоксиб, ібупрофен і диклофенак, становила 2,4 %, 4,2 % та 2,5 % відповідно.

Застосування при хірургічній операції з аортокоронарного шунтування.

У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗЗ для контролю болю у перші 10–14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗЗ при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам після інфаркту міокарда

У процесі спостережних досліджень, проведених Данським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗЗ 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 НПЗЗ, частота летального наслідку у перший рік після інфаркту міокарда становила 20 випадків на 100 людино-років порівняно з 12 випадками на 100 людино-років серед пацієнтів, які не застосовували НПЗЗ. Хоча абсолютна кількість летальних наслідків зменшується після першого року після інфаркту міокарда, аналіз результатів принаймні чотирьох наступних років подальшого спостереження продемонстрував, що підвищений відносний ризик летальних наслідків у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, зберігається.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виникнення виразки та перфорації

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

терапія НПЗЗ пов’язана з ризиком.

Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виникнення виразок та перфорації

Ризик розвитку шлунково-кишкових побічних ефектів при застосуванні целекоксибу (виразка ШКТ або інші ускладнення з боку ШКТ) додатково зростає при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах). У довготривалих клінічних дослідженнях не було продемонстровано статистично значущої різниці у профілі шлунково-кишкової безпеки між селективними інгібіторами ЦОГ-2 ацетилсаліцилова кислота порівняно з НПЗП ацетилсаліцилова кислота.

Пацієнти з наявністю в анамнезі випадків пептичної виразки та/або шлунково-кишкової кровотечі, які приймали НПЗЗ, мали більш ніж у 10 разів вищий ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі порівняно з пацієнтами без таких факторів ризику. Інші фактори, які підвищують ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, включають довшу тривалість лікування, одночасний пероральний прийом кортикостероїдів, антитромбоцитарних лікарських засобів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), антикоагулянтів або СІЗЗС, паління тютюну, вживання алкоголю, літній вік та поганий загальний стан здоров’я. Більшість повідомлень про летальні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, що надходили після виходу целекоксибу на ринок, 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 дослідженні CLASS частота ускладненої та симптоматичної виразки у всіх пацієнтів через 9 місяців становила 0,78 %, а у підгрупі пацієнтів, які приймали низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, – 2,19 %. У пацієнтів віком від 65 років частота випадків становила 1,40 % через 9 місяців та 3,06 % – при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.

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

· застосовувати найнижчу ефективну дозу лікарського засобу протягом найкоротшого можливого періоду;

· уникати застосування більш ніж одного НПЗЗ одночасно;

· уникати застосування лікарського засобу пацієнтам групи високого ризику, окрім випадків, коли очікується, що користь переважатиме підвищений ризик виникнення кровотечі (у таких пацієнтів, а також у пацієнтів з активною шлунково-кишковою кровотечею слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів замість НПЗЗ);

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

· у разі підозри на серйозну побічну реакцію з боку шлунково-кишкового тракту слід негайно розпочати обстеження і лікування та припинити застосування лікарського засобу 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 на предмет ознак шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Ризик гепатотоксичності

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

Підвищення рівня АЛТ або АСТ (менше ніж у 3 рази вище ВМН) може спостерігатися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, включаючи целекоксиб.

Під час контрольованих клінічних досліджень целекоксибу кількість випадків незначного підвищення (перевищення ВМН від 1,2 до менше ніж у 3 рази) рівня ферментів, пов’язаних із функцією печінки, становила 6 % у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, і 5 % у пацієнтів, які отримували плацебо, при цьому приблизно у 0,2 % пацієнтів, які застосовували целекоксиб, та у 0,3 % пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігали значне підвищення рівня АЛТ та АСТ.

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 лікарського засобу слід негайно припинити та провести клінічне обстеження пацієнта.

Порушення функції печінки частіше трапляються у пацієнтів літнього віку, тому слід забезпечувати відповідний медичний контроль.

Були зареєстровані окремі випадки тяжких печінкових реакцій, включно з фульмінантним гепатитом (деякі - з летальним наслідком), некрозом печінки та печінковою недостатністю (деякі випадки мали летальні наслідки або вимагали трансплантації печінки) при застосуванні целекоксибу. Серед випадків, щодо яких було відомо час початку, більшість тяжких побічних реакцій з боку печінки розвивалися протягом одного місяця після початку лікування.

Якщо під час лікування стан функції печінки погіршується, слід вжити відповідних заходів та розглянути можливість припинення терапії целекоксибом.

Ризик артеріальної гіпертензії

Застосування НПЗЗ, 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 НПЗЗ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). На початку застосування лікарського засобу та впродовж курсу лікування слід здійснювати моніторинг артеріального тиску.

Ризик серцевої недостатності та набряків

Результати спільного мета-аналізу Групи по сумісному аналізу антитромбоцитарної терапії (Trialists’ Collaboration) результатів рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та

традиційних НПЗЗ продемонстрували приблизно двократне підвищення показника госпіталізації у зв’язку із серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували селективні та неселективні до ЦОГ-2 препарати, та у пацієнтів, які застосовували неселективні НПЗЗ, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У дослідженні Данського національного реєстру у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗЗ підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв’язку із серцевою недостатністю та летального наслідку.

Крім того, як і при застосуванні інших лікарських засобів, що пригнічують синтез простагландинів, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування целекоксибу 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»).

У дослідженні CLASS сумарна частота розвитку периферичних набряків, розрахована за методом Каплана − Майєра, після 9 місяців застосування целекоксибу у дозі 400 мг 2 рази на добу (що було в 4 та 2 рази більше за дозу, рекомендовану для лікування остеоартриту та ревматоїдного артриту відповідно), ібупрофену у дозі 800 мг 3 рази на добу та диклофенаку у дозі 75 мг 2 рази на добу становила 4,5 %, 6,9 % та 4,7 % відповідно.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з історією серцевої недостатності, дисфункції лівого шлуночка або гіпертензії, а також пацієнтам із наявними набряками з будь-якої іншої причини, оскільки пригнічення простагландинів може призвести до погіршення функції нирок і затримки рідини. Обережність також потрібна при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які приймають діуретики або мають ризик гіповолемії.

Ризик нефротоксичності

НПЗЗ, включно з целекоксибом, можуть спричиняти ниркову токсичність. Клінічні дослідження целекоксибу показали ниркові ефекти, подібні до тих, що спостерігалися при застосуванні порівняльних НПЗЗ.

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

Також нефротоксичність спостерігалася у пацієнтів, у яких компенсуючу роль у підтриманні ниркової перфузії відіграють ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може спричиняти залежне від дози зменшення продукування простагландинів, та, як наслідок, зменшення ниркового кровотоку, що може спричиняти виражену декомпенсацію функції нирок.

Порушення функції нирок частіше трапляються у пацієнтів літнього віку, тому слід забезпечувати відповідний медичний контроль.

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, також пацієнти літнього віку. Такі пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом під час лікування целекоксибом. Припинення

лікування НПЗЗ 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 целекоксибу на нирки може прискорювати прогресування вже наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

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

Ризик гіперкаліємії

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

Ризик анафілактичних реакцій

Застосування целекоксибу було пов’язане з розвитком реакцій гіперчутливості (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк) у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до целекоксибу або без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. Целекоксиб є сульфаніламідним препаратом, при цьому як НПЗЗ, 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 разі розвитку анафілактичної реакції необхідно звернутися для отримання невідкладної медичної допомоги.

Ризик загострення бронхіальної астми, пов’язаний 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 НПЗЗ. Оскільки перехресна реактивність між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗЗ була зареєстрована у таких чутливих до ацетилсаліцилової кислоти пацієнтів, застосування лікарського засобу протипоказане пацієнтам з такою формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні лікарського засобу пацієнтам з уже існуючою бронхіальною астмою (без відомої чутливості до ацетилсаліцилової кислоти) слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет зміни ознак та симптомів бронхіальної астми.

Ризик серйозних шкірних реакцій

Целекоксиб може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса−Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Також повідомлялось про медикаментозні висипання, які можуть проявлятись у більш важкій формі, такій як генералізований екзантематозний пустульоз. Ці серйозні реакції можуть розвиватися без попереджувальних симптомів та можуть бути летальними.

Пацієнтів необхідно проінформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та про необхідність припинення застосування лікарського засобу при першій появі висипання на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

Пацієнти з алергією на сульфонаміди або з будь-якою медикаментозною алергією можуть мати підвищений ризик розвитку тяжких шкірних реакцій або реакцій гіперчутливості (див. розділ «Протипоказання»). Найвищий ризик виникнення цих реакцій спостерігається на ранньому етапі терапії: у більшості випадків реакція виникала протягом першого місяця лікування. Слід припинити застосування лікарського засобу при появі перших ознак висипу на шкірі, уражень слизової оболонки або будь-яких інших проявів гіперчутливості.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних шкірних реакцій на НПЗЗ (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 НПЗЗ, такі як целекоксиб. 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 лікарського засобу та негайно обстежити пацієнта.

Токсичність для плода

Ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода

Целекоксиб може спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки.

Олігогідрамніон / ниркова недостатність у новонароджених

Застосування НПЗЗ, включаючи целекоксиб, 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 НПЗЗ. 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.

Ризик гематологічної токсичності

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

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

НПЗЗ, у тому числі целекоксиб, можуть підвищувати ризик виникнення кровотеч. Такі супутні фактори як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, протитромбоцитарних препаратів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), СІЗЗС та ІЗЗСН можуть підвищувати цей ризик. Під час застосування лікарського засобу слід здійснювати моніторинг таких пацієнтів на предмет появи ознак кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Маскування запалення та підвищеної температури

Фармакологічна активність целекоксибу, що полягає у зменшенні запалення та, можливо, у зниженні підвищеної температури, може зменшити практичну цінність діагностичних ознак при виявленні інфекцій.

Моніторинг результатів лабораторних досліджень

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

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

Ризик дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові

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

Вплив на фертильність

Виходячи з того, що механізм дії НПЗЗ (у тому числі целекоксибу) опосередкований

простагландинами, застосування цих лікарських засобів 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 НПЗЗ, також продемонстрували оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни НПЗЗ, у тому числі целекоксибу, у жінок, які мають труднощі із зачаттям, або які проходять обстеження на предмет безпліддя.

Інгібування CYP2D6

Целекоксиб інгібує фермент CYP2D6. Хоча він не є потужним інгібітором цього ферменту, може виникнути потреба у зменшенні дози лікарських засобів, які метаболізуються CYP2D6 і вимагають індивідуального титрування дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування пацієнтам зі зниженою активністю CYP2C9

Пацієнтів, у яких виявлена знижена активність ферменту CYP2C9 (так звані «повільні метаболізатори»), слід лікувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Загальні застереження

Целекоксиб може приховувати гарячку та інші ознаки запалення, що може ускладнити діагностику інфекційних або запальних процесів у пацієнта.

Застосування з пероральними антикоагулянтами

У пацієнтів, які отримують одночасну терапію варфарином, повідомляли про серйозні кровотечі, деякі з них - із летальним наслідком. Повідомлялося про підвищення протромбінового часу при одночасному застосуванні. Тому слід ретельно контролювати цей показник у пацієнтів, які приймають варфарин або інші кумаринові антикоагулянти, особливо на початку лікування целекоксибом або при зміні його дози. Одночасне застосування антикоагулянтів з НПЗП може підвищувати ризик кровотечі. Слід проявляти обережність при комбінуванні целекоксибу з варфарином або іншими пероральними антикоагулянтами, включаючи нові (наприклад, апіксабан, дабігатран, ривароксабан).

Застереження, пов’язані з допоміжними речовинами

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкими спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним синдромом мальабсорбції.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Застосування целекоксибу у період вагітності протипоказане. Також протипоказане

застосування целекоксибу жінкам, які можуть завагітніти. Якщо жінка завагітніла під час лікування, застосування целекоксибу слід припинити (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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.

Передчасне закриття артеріальної протоки у плода.

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

Олігогідрамніон / ниркова недостатність у новонароджених

Застосування НПЗЗ 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.

Опубліковані дослідження та повідомлення щодо післяреєстраційного застосування описують застосування НПЗЗ 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 НПЗЗ. У багатьох випадках, але не завжди, зменшення кількості амніотичної рідини було тимчасовим та минало після припинення застосування целекоксибу. Існує обмежена кількість повідомлень про застосування НПЗЗ 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 НПЗЗ їхнім матерям. Оскільки опубліковані дані про безпеку для новонароджених стосуються переважно недоношених дітей, узагальнення певних повідомлених ризиків для доношених немовлят, які піддаються впливу НПЗЗ через застосування матері, є неоднозначним.

Перейми та пологи

Досліджень впливу целекоксибу на перейми або пологи не проводили. У дослідженнях на тваринах НПЗЗ, 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.

Період годування груддю

Целекоксиб проникає у молоко годуючих щурів у концентраціях, схожих з плазмовими. Застосування целекоксибу обмеженій кількості жінок-годувальниць показало дуже низьке проникнення целекоксибу в грудне молоко.

Жінкам, які приймають целекоксиб, не слід годувати груддю.

Фертильність

Виходячи з механізму дії, застосування НПЗЗ, включаючи целекоксиб, може затримати або запобігти розриву фолікулів яєчників, що пов’язано з оборотним безпліддям у деяких жінок (див. розділ «Особливості застосування»).

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 автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Капсули можна приймати незалежно від вживання їжі.

Перед прийняттям рішення про застосування даного лікарського засобу слід ретельно зважити очікувані потенційні переваги та ризики від застосування целекоксибу і розглянути доцільність

інших варіантів лікування.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу лікарського засобу протягом найкоротшого періоду згідно з метою лікування окремого пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеоартрит

Лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг на добу 1 раз на добу або у дозі 100 мг 2 рази на добу.

Ревматоїдний артрит

Лікарський засіб застосовувати у дозі 100–200 мг 2 рази на добу.

Анкілозуючий спондиліт

Лікарський засіб застосовувати у дозі 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 можна збільшити до 400 мг на добу.

Якщо протягом 6 тижнів не спостерігається ефекту при застосуванні у дозі 400 мг на добу, відповідь на лікування є малоймовірною, тому слід розглянути альтернативні варіанти лікування.

Контроль гострого болю та лікування первинної дисменореї

Лікарський засіб застосовувати у початковій дозі 400 мг з наступним застосуванням додаткової дози 200 мг у перший день у разі необхідності. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг 2 рази на добу у разі необхідності.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Лікування пацієнтів із клінічно вираженим помірним порушенням функції печінки (рівень сироваткового альбуміну 25–35 г/л) слід розпочинати з половини рекомендованої дози. Досвід застосування целекоксибу у таких пацієнтів обмежений, зокрема у хворих із цирозом печінки (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Досвід застосування целекоксибу у пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок обмежений. Тому таким пацієнтам лікарський засіб слід призначати з обережністю (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з повільним метаболізмом субстратів CYP2C9

У дорослих пацієнтів з 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.

У пацієнтів 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 НПЗЗ, як побічні реакції з боку серцево-судинної системи, травного тракту та/або з боку нирок.

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

Із загальної кількості пацієнтів, які застосовували целекоксиб у процесі клінічних досліджень до його виходу на ринок, вік більше ніж 3300 пацієнтів становив 65–74 років, 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 плазми 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 НПЗЗ, у тому числі тих, які вибірково пригнічують ЦОГ-2, у період після виходу целекоксибу на ринок було більше спонтанних повідомлень про шлунково-кишкові порушення з летальним наслідком та про гостру ниркову недостатність у пацієнтів літнього віку порівняно з пацієнтами молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям.

Передозування

Симптоми гострого передозування НПЗЗ 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»).

Протягом клінічних досліджень випадків передозування целекоксибом зареєстровано не було. У результаті його застосування 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.

У разі передозування НПЗЗ 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 у 5–10 разів перевищує рекомендовану дозу). Може бути корисним клінічний нагляд та, за необхідності, призначення симптоматичного лікування. 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

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, частоту виникнення побічних реакцій у клінічних дослідженнях одного лікарського засобу не можна безпосередньо порівнювати з показником, отриманим у клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу, 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 із застосуванням лікарського засобу, і для отримання приблизних показників частоти.

Серед пацієнтів, які застосовували целекоксиб під час контрольованих клінічних досліджень, які проводили до його виходу на ринок, приблизно 4250 пацієнтів мали остеоартрит, приблизно 2100 пацієнтів мали ревматоїдний артрит та приблизно

1050 пацієнтів мали післяопераційний біль. Більше ніж 8500 пацієнтів застосовували целекоксиб у загальній добовій дозі 200 мг (100 мг 2 рази на добу або 200 мг 1 раз на добу) або більше, у тому числі більше 400 пацієнтів – у дозі 800 мг (400 мг 2 рази на добу). Приблизно 3900 пацієнтів застосовували целекоксиб у цих дозах протягом

6 місяців або більше; приблизно 2300 із цих пацієнтів застосовували целекоксиб протягом 1 року або більше та 124 з цих пацієнтів застосовували протягом 2 років або більше.

Контрольовані дослідження застосування целекоксибу для лікування артриту, які проводили до його виходу на ринок

У таблиці 2 наведено усі побічні реакції, незалежно від причинного зв'язку, що були зареєстровані у ≥ 2 % пацієнтів під час 12 контрольованих досліджень целекоксибу з участю пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом, що включали групу плацебо та/або групу позитивного контролю. Оскільки ці 12 досліджень мали різну тривалість і час впливу на пацієнтів у цих дослідженнях міг бути різним, ці процентні показники не відображають сумарну частоту виникнення побічних реакцій.

Таблиця 2

Побічні реакції, що виникали більше ніж у 2 % пацієнтів, які приймали целекоксиб, під час контрольованих досліджень його застосування для лікування артриту, які проводили до його

виходу на ринок

Побічна реакція	*ЦБС N=4146*	*Плацебо N=1864*	*НАП N=1366*	*ДКФ N=387*	*ІБУ N=345*
З боку травного тракту					
Біль у шлунку	4,1 %	2,8 %	7,7 %	9,0 %	9,0 %
Діарея	5,6 %	3,8 %	5,3 %	9,3 %	5,8 %
Диспепсія	8,8 %	6,2 %	12,2 %	10,9 %	12,8 %
Метеоризм	2,2 %	1,0 %	3,6 %	4,1 %	3,5 %
Нудота	3,5 %	4,2 %	6,0 %	3,4 %	6,7 %
З боку організму у цілому					
Біль у спині	2,8 %	3,6 %	2,2 %	2,6 %	0,9 %
Периферичний набряк	2,1 %	1,1 %	2,1 %	1,0 %	3,5 %
Травма, випадкова	2,9 %	2,3 %	3,0 %	2,6 %	3,2 %
З боку нервової системи					
Запаморочення	2,0 %	1,7 %	2,6 %	1,3 %	2,3 %
Головний біль	15,8 %	20,2 %	14,5 %	15,5 %	15,4 %
З боку психіки					
Безсоння	2,3 %	2,3 %	2,9 %	1,3 %	1,4 %
З боку дихальної системи					
Фарингіт	2,3 %	1,1 %	1,7 %	1,6 %	2,6 %
Риніт	2,0 %	1,3 %	2,4 %	2,3 %	0,6 %
Синусит	5,0 %	4,3 %	4,0 %	5,4 %	5,8 %
Інфекції верхніх дихальних шляхів	8,1 %	6,7 %	9,9 %	9,8 %	9,9 %
З боку шкіри та підшкірних тканин					
Висипання	2,2 %	2,1 %	2,1 %	1,3 %	1,2 %

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

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

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

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

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях або дослідженнях з активним контролем частка пацієнтів, які припинили лікування через побічні реакції, становила

7,1 % серед пацієнтів, які застосовували целекоксиб, та 6,1 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Серед найпоширеніших причин для припинення лікування через побічні реакції у групах пацієнтів, які застосовували целекоксиб, були диспепсія та біль у животі (0,8 % та 0,7 % відповідно). Серед пацієнтів, які отримували плацебо, 0,6 % припинили його прийом через диспепсію, а 0,6 % – через біль у животі.

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 травного 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, гіпертензія, 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 гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (у тому числі підвищення рівня АСТ та АЛТ).

З боку метаболізму та харчування: підвищення рівня азоту сечі, підвищення рівня креатинфосфокінази у плазмі 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 та сполучної тканини: 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 підшкірних тканин: алопеція, дерматит, реакції фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макуло-папульозні 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 з шлунково-кишкового тракту, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, виразка стравоходу, виразка кишечнику, виразка товстої кишки, непрохідність кишечнику, перфорація кишечнику, 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 довгострокової безпеки застосування целекоксибу для лікування артриту

Гематологічні розлади

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

Припинення лікування / серйозні побічні реакції

Сумарна частота припинення застосування целекоксибу, диклофенаку та ібупрофену через побічні реакції за 9 місяців, розрахована за методом Каплана − Майєра, становила 24 %, 29 % та 26 % відповідно. Частота серйозних побічних реакцій (тобто таких, що призводять до госпіталізації або становлять загрозу для життя пацієнта, або іншим чином являють собою важливі медичні реакції), незалежно від причинного зв’язку, у різних досліджуваних групах пацієнтів не відрізнялася (8 %, 7 % та 8 % відповідно).

Дослідження застосування целекоксибу при лікуванні ювенільного ревматоїдного артриту

У 12-тижневому подвійному сліпому дослідженні з активним контролем 242 пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом віком від 2 до 17 років застосовували целекоксиб або напроксен, 77 пацієнтів із 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 (див. таблицю 3). Під час цього 12-тижневого подвійного 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 подвійного 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 подвійного сліпого дослідження; не спостерігали жодних неочікуваних клінічно значущих побічних реакцій.

Таблиця 3

Побічні реакції, що виникали у ³ 5 % пацієнтів із ювенільним ревматоїдним артритом у будь-якій з груп лікування, розподілені за системно-органними класами (% від кількості пацієнтів з побічними реакціями)

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

* Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень, які включають збільшений активований частковий тромбопластиновий час, бактеріурію (без додаткових уточнень), підвищений рівень креатинфосфокінази у плазмі крові, позитивний результат посіву крові, підвищений рівень глюкози у плазмі крові, підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень сечової кислоти у плазмі крові, знижений гематокрит, наявність гематурії, знижений рівень

гемоглобіну, відхилення від норми біохімічних показників функції печінки (без додаткових уточнень), наявність протеїнурії, підвищення рівня трансамінази (без додаткових уточнень), відхилення від норми показників аналізу сечі (без додаткових уточнень).

Інші дослідження, які проводили до виходу целекоксибу на ринок

Побічні реакції, зареєстровані у дослідженнях лікування анкілозуючого спондиліту. Загалом целекоксиб отримали 378 пацієнтів у плацебо-контрольованих дослідженнях і дослідженнях з активним контролем лікування анкілозуючого спондиліту. Досліджували застосування целекоксибу у дозах до 400 мг 1 раз на добу. Типи побічних реакцій, про які повідомляли у дослідженнях лікування анкілозуючого спондиліту, були подібними до тих, про які повідомляли у дослідженнях лікування остеоартриту / ревматоїдного артриту.

Побічні реакції, зареєстровані у дослідженнях знеболювання та лікування дисменореї
Приблизно 1700 пацієнтів застосовували целекоксиб у дослідженнях знеболення та дисменореї. У дослідженнях з участю пацієнтів із болем внаслідок хірургічної операції в ротовій порожнині всі учасники отримали разову дозу досліджуваного целекоксибу. У дослідженнях лікування первинної дисменореї та болю після ортопедичного хірургічного втручання досліджували застосування целекоксибу у дозах до 600 мг на добу. Типи побічних реакцій, про які повідомляли у дослідженнях знеболювання та лікування дисменореї, були такими ж, як і ті, про які повідомляли у дослідженнях артриту. Єдиною додатковою зареєстрованою побічною реакцією у дослідженнях болю після хірургічного ортопедичного втручання був альвеолярний остит після екстракції зуба (луночковий постекстракційний альвеоліт).

Дослідження PreSAP та дослідження застосування целекоксибу для профілактики аденоми

Побічні реакції у довгострокових плацебо-контрольованих дослідженнях із профілактики поліпів

Вплив целекоксибу на пацієнтів у дослідженні застосування целекоксибу для профілактики аденоми та дослідженні PreSAP становив 400–800 мг на добу протягом періоду до 3 років.

Деякі побічні реакції виникали у більшого відсотка пацієнтів, ніж під час досліджень целекоксибу для лікування артриту, які проводили до його виходу на ринок (тривалість лікування – до 12 тижнів). У таблиці 4 наведені побічні реакції, які виникали частіше у пацієнтів, які застосовували целекоксиб, порівняно з пацієнтами, які брали участь у дослідженнях целекоксибу для лікування артриту, що були проведені до його виходу на ринок.

Таблиця 4

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

Задишка	2,8 %	1,6 %
Артеріальна гіпертензія	12,5 %	9,8 %
Нефролітіаз	2,1 %	0,8 %

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

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

Досвід застосування препарату після виходу на ринок

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

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 із мінімальним ураженням.

Також наявні дані про розвиток наступних побічних реакцій при застосуванні целекоксибу:

З боку імунної системи:

часто*:* гіперчутливість;

дуже рідко*:* анафілактичний шок[3], анафілактична реакція[3].

З боку обміну речовин та харчування:

часто: гіперкаліємія.

З боку психіки:

дуже рідко*:* сплутаність свідомості, галюцинації[3].

З боку нервової системи:

нечасто: церебральний інфаркт[1];

рідко: дисгевзія;

дуже рідко: епілепсія (включаючи загострення)[3].

З боку органів зору:

нечасто: кон'юнктивіт[3];

рідко: крововилив в око[3];

дуже рідко: оклюзія артерії / вени сітківки[3].

З боку органів слуху та рівноваги:

часто: зниження слуху[1].

З боку серця:

нечасто: серцева недостатність;

дуже рідко: аритмія[3].

дуже рідко: булозний дерматит[3].

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

дуже рідко: порушення менструального циклу[3], жіноче безпліддя (зниження фертильності)[3].

Загальні розлади та реакції у місці введення:

часто: грипоподібний стан;

[1] Побічні реакції, що виникали у дослідженнях профілактики поліпів у пацієнтів, які отримували целекоксиб 400 мг/добу у двох клінічних дослідженнях тривалістю до 3 років (APC та PreSAP). Побічні реакції, вказані вище для досліджень профілактики поліпів, включають лише ті, що були раніше виявлені у постмаркетингових спостереженнях або виникали частіше, ніж у дослідженнях артриту.

[2] Жінки, які планують вагітність, були виключені з усіх досліджень, тому визначення частоти цієї події на основі бази даних досліджень було неможливим.

[3] Частоти розраховані на основі сукупного мета-аналізу даних клінічних досліджень, що включали

38 102 пацієнти.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі / ризику при застосуванні лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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

3 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

Капсули тверді, по 100 мг: по 10 капсул у блістері; по 2 або 5 блістерів у картонній коробці.

Капсули тверді, по 200 мг: по 10 капсул у блістері; по 3 або 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.