

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
 МП-006029-190321
 СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Целексиб

Целекоксиб

Капсулы 100 и 200 мг

ООО «Бауш Хелс»

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое наименование: Ревмакокс® С осторожностью Препарат Ревмакокс® следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: - заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции <i>Helicobacter pylori</i>; - одновременное применение с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина	Торговое наименование: Целексиб С осторожностью Препарат Целексиб следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: - заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции <i>Helicobacter pylori</i>; - одновременное применение с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

Старая редакция	Новая редакция
(циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), дигоксином, ингибиторами изофермента CYP2C9; • задержка жидкости и отеки; • нарушения функции печени средней степени тяжести, заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия; • хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин); • значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства); • заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия; • цереброваскулярные заболевания; • дислипидемия / гиперлипидемия; • сахарный диабет; • заболевания периферических артерий; • у пациентов, которые являются медленными метаболизаторами или имеется подозрение на такое состояние; • длительное применение НПВП; • пациенты пожилого возраста (65 лет и старше), в том числе получающие диуретики, ослабленные пациенты с низкой массой тела; • курение; • туберкулез;	(циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), дигоксином, ингибиторами изофермента CYP2C9; • задержка жидкости и отеки; • нарушения функции печени средней степени тяжести, заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия; • хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин); • значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства); • заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия; • цереброваскулярные заболевания; • дислипидемия / гиперлипидемия; • сахарный диабет; • заболевания периферических артерий; • у пациентов, которые являются медленными метаболизаторами или имеется подозрение на такое состояние; • длительное применение НПВП; • пациенты пожилого возраста (65 лет и старше), в том числе получающие диуретики, ослабленные пациенты с низкой массой тела; • курение; • туберкулез;

Старая редакция	Новая редакция
• алкоголизм; • тяжелые соматические заболевания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания Опыт применения целекоксиба у беременных женщин недостаточный. Потенциальный риск применения препарата Ревмакокс® во время беременности не установлен, но не может быть исключен. В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной осложнений во время беременности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене целекоксиба. Целекоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности может негативно отразиться на течении беременности. Применение препарата Ревмакокс® противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания. При применении во II - III триместре	• алкоголизм; • тяжелые соматические заболевания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания Опыт применения целекоксиба у беременных женщин недостаточный. Потенциальный риск применения препарата Целексиб во время беременности не установлен, но не может быть исключен. В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной осложнений во время беременности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене целекоксиба. Целекоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности может негативно отразиться на течении беременности. Применение препарата Целексиб противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания. При применении во II - III триместре

Старая редакция	Новая редакция
беременности НПВП могут спровоцировать нарушение функции почек у плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или в тяжелых случаях к маловодию. Данные явления могут возникать вскоре после начала лечения и обычно обратимы. Необходимо проводить тщательный мониторинг объема околоплодных вод у беременных женщин, принимающих целекоксиб. Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком (есть данные о низких концентрациях целекоксиба в грудном молоке). Учитывая потенциальный риск развития побочных эффектов у ребенка и необходимость применения целекоксиба для матери, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба.	беременности НПВП могут спровоцировать нарушение функции почек у плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или в тяжелых случаях к маловодию. Данные явления могут возникать вскоре после начала лечения и обычно обратимы. Необходимо проводить тщательный мониторинг объема околоплодных вод у беременных женщин, принимающих целекоксиб. Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком (есть данные о низких концентрациях целекоксиба в грудном молоке). Учитывая потенциальный риск развития побочных эффектов у ребенка и необходимость применения целекоксиба для матери, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба.
Способ применения и дозы Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрасть с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Ревмакокс[®], его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг.	Способ применения и дозы Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрасть с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целексиб, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Симптоматическое лечение остеоартроза:</i> рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема.	<i>Симптоматическое лечение остеоартроза:</i> рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема.
<i>Симптоматическое лечение ревматоидного артрита:</i> рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.	<i>Симптоматическое лечение ревматоидного артрита:</i> рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.
<i>Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита:</i> рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки.	<i>Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита:</i> рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки.
<i>Лечение болевого синдрома:</i> рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.	<i>Лечение болевого синдрома:</i> рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.
<i>Лечение первичной дисменореи:</i> рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.	<i>Лечение первичной дисменореи:</i> рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.
<u>Пожилые пациенты (65 лет и старше):</u> обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.	<u>Пожилые пациенты (65 лет и старше):</u> обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушение функции печени:</u> у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. В случае наличия печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), следует снизить вдвое начальную рекомендованную дозу препарата. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет. <u>Нарушение функции почек:</u> у больных с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»). <u>Одновременное применение с флуконазолом:</u> при одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Ревмакокс® следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9. Препарат Ревмакокс® следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболиторами или с подозрением на такое состояние, так как это может привести к накоплению	<u>Нарушение функции печени:</u> у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. В случае наличия печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), следует снизить вдвое начальную рекомендованную дозу препарата. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет. <u>Нарушение функции почек:</u> у больных с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»). <u>Одновременное применение с флуконазолом:</u> при одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Целексиб следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9. Препарат Целексиб следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболиторами или с подозрением на такое состояние, так как это может привести к накоплению

Старая редакция	Новая редакция
высоких концентраций цефекоксиба в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.	высоких концентраций цефекоксиба в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Исследования <i>in vitro</i> показали, что цефекоксид хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия <i>in vivo</i> с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментом CYP2D6.	Исследования <i>in vitro</i> показали, что цефекоксид хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия <i>in vivo</i> с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментом CYP2D6.
Индукторы изофермента CYP 2C9: Одновременное применение индукторов CYP 2C9, таких как рифампицин, хлорфенамина, прометазина, колестирамина, карбамазепин и барбитураты, может снизить плазменные концентрации цефекоксиба.	Индукторы изофермента CYP 2C9: Одновременное применение индукторов CYP 2C9, таких как рифампицин, хлорфенамин, прометазин, колестирамин, карбамазепин и барбитураты, может снизить плазменные концентрации цефекоксиба.
<i>Варфарин и другие антикоагулянты (например, препараты кумарина, сульфонамиды):</i> при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени.	<i>Варфарин и другие антикоагулянты (например, препараты кумарина, сульфонамиды):</i> при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени.
Флуконазол, кетоконазол: при одновременном применении 200 мг флуконазола один раз в сутки отмечается увеличение концентрации цефекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цефекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол	Флуконазол, кетоконазол: при одновременном применении 200 мг флуконазола один раз в сутки отмечается увеличение концентрации цефекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цефекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол

Старая редакция	Новая редакция
(ингибитор изофермента CYP2C9) целекоксиб следует применять в наименьшей рекомендованной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»), Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба. <i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / антагонисты ангиотензина II:</i> ингибирование синтеза простагландинов может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и/или антагонистов ангиотензина II. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при применении целекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или антагонистами ангиотензина II. Однако не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на артериальное давление. У пожилых пациентов, обезвоженных (в том числе у пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек, одновременное применение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные эффекты обратимы. В таких случаях целесообразно сначала провести	(ингибитор изофермента CYP2C9) целекоксиб следует применять в наименьшей рекомендованной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»), Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба. <i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / антагонисты ангиотензина II:</i> ингибирование синтеза простагландинов может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и/или антагонистов ангиотензина II. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при применении целекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или антагонистами ангиотензина II. Однако не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на артериальное давление. У пожилых пациентов, обезвоженных (в том числе у пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек, одновременное применение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные эффекты обратимы. В таких случаях целесообразно сначала провести

Старая редакция	Новая редакция
регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Ревмакокс®. Кроме того, необходимо перед началом терапии и периодически во время лечения проводить мониторинг функции почек.	регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целексиб. Кроме того, необходимо перед началом терапии и периодически во время лечения проводить мониторинг функции почек.
<i>Циклоспорин:</i> учитывая, что НПВП оказывают влияние на почечный синтез простагландинов, они могут повышать риск развития нефротоксичности при одновременном применении с циклоспорином.	<i>Циклоспорин:</i> учитывая, что НПВП оказывают влияние на почечный синтез простагландинов, они могут повышать риск развития нефротоксичности при одновременном применении с циклоспорином.
<i>Диуретики:</i> известные ранее НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов, это следует иметь в виду при применении целекоксиба.	<i>Диуретики:</i> известные ранее НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов, это следует иметь в виду при применении целекоксиба.
<i>Пероральные контрацептивы:</i> не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол). При приеме мифепристона, целекоксиб может быть использован через 8-12 дней после приема мифепристона, так как НПВП уменьшают эффект препаратов данной группы.	<i>Пероральные контрацептивы:</i> не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол). При приеме мифепристона, целекоксиб может быть использован через 8-12 дней после приема мифепристона, так как НПВП уменьшают эффект препаратов данной группы.
<i>Литий:</i> отмечалось повышение концентрации лития в плазме крови примерно на 17 % при совместном приеме лития и целекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны находиться под тщательным наблюдением при приеме или отмене целекоксиба.	<i>Литий:</i> отмечалось повышение концентрации лития в плазме крови примерно на 17 % при совместном приеме лития и целекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны находиться под тщательным наблюдением при приеме или отмене целекоксиба.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Другие НПВП:</i> следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту). <i>Другие препараты:</i> не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, метотрексатом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом. Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах. Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, применяемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Дигоксин:</i> возможно повышение уровня дигоксина в плазме крови при совместном применении с целекоксибом. <i>Противодиабетические препараты для перорального применения:</i> возможно усиление гипогликемического эффекта. Совместное применение с <i>парацетамолом</i> повышает нефротоксичность, с <i>метотрексатом</i> — гепато- и нефротоксичность. Одновременное назначение целекоксиба и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (необходим контроль	<i>Другие НПВП:</i> следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту). <i>Другие препараты:</i> не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, метотрексатом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом. Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах. Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, применяемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Дигоксин:</i> возможно повышение уровня дигоксина в плазме крови при совместном применении с целекоксибом. <i>Противодиабетические препараты для перорального применения:</i> возможно усиление гипогликемического эффекта. Совместное применение с <i>парацетамолом</i> повышает нефротоксичность, с <i>метотрексатом</i> — гепато- и нефротоксичность. Одновременное назначение целекоксиба и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (необходим контроль

Старая редакция	Новая редакция
концентрации метотрексата в плазме крови). <i>Пробенецид</i> уменьшает плазменный клиренс и объем распределения целекоксиба, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает $T_{1/2}$.	концентрации метотрексата в плазме крови). <i>Пробенецид</i> уменьшает плазменный клиренс и объем распределения целекоксиба, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает $T_{1/2}$.
Особые указания Целекоксиб, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции. <u>Влияние на сердечно-сосудистую систему</u> Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск возникновения этих реакций может возрастать с дозой, длительностью приема препарата Ревмакокс[®], а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска таких заболеваний. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов принимающих препарат Ревмакокс[®], его следует применять в минимальных эффективных дозах и максимально короткими периодами (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов	Особые указания Целекоксиб, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции. <u>Влияние на сердечно-сосудистую систему</u> Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Риск возникновения этих реакций может возрастать с дозой, длительностью приема препарата Целексиб, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска таких заболеваний. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов принимающих препарат Целексиб, его следует применять в минимальных эффективных дозах и максимально короткими периодами (на усмотрение лечащего врача). Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких осложнений даже при отсутствии ранее известных симптомов

Старая редакция	Новая редакция
нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения. При применении НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов после коронарного шунтирования для лечения болевого синдрома в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения. В связи со слабым действием целекоксиба на функцию тромбоцитов, он не может являться заменой ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбоэмболии. Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту) у пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений. Как и все НПВП, целекоксиб может приводить к повышению артериального давления, что может стать также причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Все НПВП, в том числе и целекоксиб, у пациентов с артериальной гипертензией должны применяться с осторожностью. Наблюдение за артериальным давлением должно осуществляться в начале терапии	нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения. При применении НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов после коронарного шунтирования для лечения болевого синдрома в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения. В связи со слабым действием целекоксиба на функцию тромбоцитов, он не может являться заменой ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбоэмболии. Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту) у пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений. Как и все НПВП, целекоксиб может приводить к повышению артериального давления, что может стать также причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Все НПВП, в том числе и целекоксиб, у пациентов с артериальной гипертензией должны применяться с осторожностью. Наблюдение за артериальным давлением должно осуществляться в начале терапии

Старая редакция	Новая редакция
целекоксибом, а также в течение курса лечения.	целекоксибом, а также в течение курса лечения.
<u>Влияние на желудочно-кишечный тракт</u>	<u>Влияние на желудочно-кишечный тракт</u>
У больных, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых людей, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов одновременно получающих ацетилсалициловую кислоту, и пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами и антикоагулянтами, длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.	У больных, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых людей, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов одновременно получающих ацетилсалициловую кислоту, и пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами и антикоагулянтами, длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.
<u>Совместное применение с пероральными антикоагулянтами</u>	<u>Совместное применение с пероральными антикоагулянтами</u>
При одновременном применении НПВП с пероральными антикоагулянтами повышется риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих	При одновременном применении НПВП с пероральными антикоагулянтами повышется риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих

Старая редакция	Новая редакция
препаратов. Пероральные антикоагулянты включают варфарин, антикоагулянты кумаринового ряда и пероральные антикоагулянты прямого действия (например, апиксабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые получали сопутствующее лечение варфарином или аналогичными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени (международного протромбинового времени (МНО)), то после начала лечения препаратом Ревмакок[®] или изменения его дозы, у пациентов, одновременно получающих терапию пероральными антикоагулянтами, должна контролироваться антикоагулянтная активность и/или МНО.	препаратов. Пероральные антикоагулянты включают варфарин, антикоагулянты кумаринового ряда и пероральные антикоагулянты прямого действия (например, апиксабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые получали сопутствующее лечение варфарином или аналогичными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени (международного протромбинового времени (МНО)), то после начала лечения препаратом Целексиб или изменения его дозы, у пациентов, одновременно получающих терапию пероральными антикоагулянтами, должна контролироваться антикоагулянтная активность и/или МНО.
<u>Задержка жидкости и отеки</u> Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих препарат Ревмакок[®], могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при применении данного препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны быть под тщательным наблюдением.	<u>Задержка жидкости и отеки</u> Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих препарат Целексиб, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при применении данного препарата у пациентов с состояниями, предрасполагающими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны быть под тщательным наблюдением.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Влияние на функцию почек</u> Длительное применение НПВП, в том числе и целекоксиба, могут оказывать токсическое действие на функцию почек. Было установлено, что целекоксиб не обладает большей токсичностью по сравнению с другими НПВП. Целекоксиб следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пожилых пациентов. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ревмакокс® у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Ревмакокс®.	<u>Влияние на функцию почек</u> Длительное применение НПВП, в том числе и целекоксиба, могут оказывать токсическое действие на функцию почек. Было установлено, что целекоксиб не обладает большей токсичностью по сравнению с другими НПВП. Целекоксиб следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пожилых пациентов. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Целексиб у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целексиб.
<u>Влияние на функцию печени</u> Целекоксиб не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Целекоксиб следует применять с осторожностью при лечении пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести и назначать в наименьшей рекомендованной дозе. В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени, печеночная недостаточность (иногда с	<u>Влияние на функцию печени</u> Целекоксиб не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Целекоксиб следует применять с осторожностью при лечении пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести и назначать в наименьшей рекомендованной дозе. В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени, печеночная недостаточность (иногда с

Старая редакция	Новая редакция
летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). Большинство из этих реакций развивались через 1 месяц после начала приема целекоксиба. Пациенты с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, или те пациенты, у которых выявлено нарушение функции печени лабораторными методами, должны быть под тщательным наблюдением на предмет развития более тяжелых реакций со стороны печени после 2-х недель терапии препаратом Ревмакокс[®], в дальнейшем показатели печени должны постоянно контролироваться. При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение активности «печеночных» трансаминаз) или системные проявления (например, эозинофилия, кожная сыпь и пр.) следует отменить препарат и обратиться к лечащему врачу.	летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). Большинство из этих реакций развивались через 1 месяц после начала приема целекоксиба. Пациенты с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, или те пациенты, у которых выявлено нарушение функции печени лабораторными методами, должны быть под тщательным наблюдением на предмет развития более тяжелых реакций со стороны печени после 2-х недель терапии препаратом Целексиб, в дальнейшем показатели печени должны постоянно контролироваться. При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение активности «печеночных» трансаминаз) или системные проявления (например, эозинофилия, кожная сыпь и пр.) следует отменить препарат и обратиться к лечащему врачу.
<u>Анафилактические реакции</u>	<u>Анафилактические реакции</u>
При приеме препарата Ревмакокс[®], были зарегистрированы случаи анафилактических реакций.	При приеме препарата Целексиб были зарегистрированы случаи анафилактических реакций.
<u>Серьезные реакции со стороны кожных покровов</u>	<u>Серьезные реакции со стороны кожных покровов</u>
Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, и токсический	Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, и токсический

Старая редакция	Новая редакция
эпидермальный некролиз, некоторые из них были фатальными. Риск появления таких реакций более высок у пациентов в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев такие реакции начинались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием препарата Ревмакокс® при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.	эпидермальный некролиз, некоторые из них были фатальными. Риск появления таких реакций более высок у пациентов в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев такие реакции начинались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием препарата Целексиб при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.
<u>Терапия глюкокортикостероидами</u>	<u>Терапия глюкокортикостероидами</u>
Не следует заменять терапию ГКС целекоксибом при лечении глюкокортикостероидной недостаточности. При внезапном прекращении приема ГКС развивается «синдром отмены».	Не следует заменять терапию ГКС целекоксибом при лечении глюкокортикостероидной недостаточности. При внезапном прекращении приема ГКС развивается «синдром отмены».
<u>Влияние на органы кроветворения</u>	<u>Влияние на органы кроветворения</u>
У пациентов на фоне приема целекоксиба иногда наблюдается анемия. При наличии симптомов анемии или кровопотери следует контролировать показатели гемоглобина и гематокрита. Препарат Ревмакокс® в указанных дозировках, как правило, не оказывает влияние на количество тромбоцитов, показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, а также не влияет на агрегацию тромбоцитов.	У пациентов на фоне приема целекоксиба иногда наблюдается анемия. При наличии симптомов анемии или кровопотери следует контролировать показатели гемоглобина и гематокрита. Препарат Целексиб в указанных дозировках, как правило, не оказывает влияние на количество тромбоцитов, показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, а также не влияет на агрегацию тромбоцитов.
<u>Медленный метаболизм субстратов изофермента CYP2C9</u>	<u>Медленный метаболизм субстратов изофермента CYP2C9</u>
Пациентам с известным медленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2C9 (на основе генотипа или в	Пациентам с известным медленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2C9 (на основе генотипа или в

Старая редакция	Новая редакция
анамнезе) или с подозрением на такое состояние следует применять препарат Ревмакокс® с осторожностью. Рекомендуется начать терапию с начальной рекомендуемой дозы, уменьшенной в 2 раза.	анамнезе) или с подозрением на такое состояние следует применять препарат Целексиб с осторожностью. Рекомендуется начать терапию с начальной рекомендуемой дозы, уменьшенной в 2 раза.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами	Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами
Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат Ревмакокс® может вызвать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.	Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат Целексиб может вызвать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

Директор департамента по регистрации
по России и странам СНГ ООО «Бауш Хелс»



Т.В. Козлова