ЛП-№(006127)-(РГ-RU) от 04.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Целексиб, 100 мг, капсулы.

Целексиб, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

Целексиб, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат - 74,90 мг (см раздел 4.4).

Целексиб, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат - 149,80 мг (см раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Целексиб, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №2 с белым корпусом и светло-голубой крышечкой. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Целексиб, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №0 белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Целексиб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.
- Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Лечение первичной дисменореи.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Симптоматическое лечение остеоартроза: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема.

Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки.

Лечение болевого синдрома: 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.

Лечение первичной дисменореи: 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилые пациенты (65 лет и старше): обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. разделы 4.3.,4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Одновременное применение с флуконазолом

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Целексиб следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Препарат Целексиб следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболизаторами или с подозрением на такое состояние, так как это может привести к накоплению высоких концентраций целекоксиба в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.

Способ применения

Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи.

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрастать 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Повышенная чувствительность к другим производным сульфонамидов;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе);
- Период после проведения операции аортокоронарного шунтирования;
- Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- Хроническая сердечная недостаточность (II - IV функциональный класс по классификации NYHA);
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии;
- Неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Геморрагический инсульт;
- Субарахноидальное кровоизлияние;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Тяжелая печеночная недостаточность (нет опыта применения);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Возраст до 18 лет (нет опыта применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Helicobacter pylori;
- одновременное применение с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- алкоголизм;
- тяжелые соматические заболевания.

Целекоксиб, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

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 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 целекоксибом, а также в течение курса лечения.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 (ГКС) 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.

Совместное применение с пероральными антикоагулянтами

При одновременном применении НПВП с пероральными антикоагулянтами повышется риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих 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.

Задержка жидкости и отеки

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.

Влияние на функцию почек

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Влияние на функцию печени

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 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.

Анафилактические реакции

При приеме препарата Целексиб, были зарегистрированы случаи анафилактических реакций.

Серьезные реакции со стороны кожных покровов

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, и токсический 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.

Терапия глюкокортикостероидами

Не следует заменять терапию ГКС целекоксибом при лечении глюкокортикостероидной недостаточности. При внезапном прекращении приема ГКС развивается «синдром отмены».

Влияние на органы кроветворения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

тромбоцитов, показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, а также не влияет на агрегацию тромбоцитов.

Медленный метаболизм субстратов изофермента CYP2C9

Пациентам с известным медленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2C9 (на основе генотипа или в анамнезе) или с подозрением на такое состояние следует применять препарат Целексиб с осторожностью. Рекомендуется начать терапию с начальной рекомендуемой дозы, уменьшенной в 2 раза.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Исследования in vitro показали, что целекоксиб хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия in vivo с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментом CYP2D6.

Индукторы изофермента CYP 2C9: Одновременное применение индукторов CYP 2C9, таких как рифампицин, хлорфенамина, прометацина, колестирамина, карбамазепин и барбитураты, может снизить плазменные концентрации целекоксиба.

Варфарин и другие антикоагулянты (например, препараты кумарина, сульфонамиды)*:* при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени.

Флуконазол, кетоконазол: при одновременном применении 200 мг флуконазола один раз в сутки отмечается увеличение концентрации целекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма целекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9) целекоксиб следует применять в наименьшей рекомендованной дозе (см. раздел 4.2.), Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / антагонисты ангиотензина II: 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

данные эффекты обратимы. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целексиб. Кроме того, необходимо перед началом терапии и периодически во время лечения проводить мониторинг функции почек.

Циклоспорин*:* учитывая, что НПВП оказывают влияние на почечный синтез простагландинов, они могут повышать риск развития нефротоксичности при одновременном применении с циклоспорином.

Диуретики: 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.

Пероральные контрацептивы: 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.

Литий: 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.

Другие НПВП: следует избегать одновременного применения целекоксиба и других НПВП (не содержащих ацетилсалициловую кислоту).

Другие препараты: 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.

Дигоксин: возможно повышение уровня дигоксина в плазме крови при совместном применении с целекоксибом.

Противодиабетические препараты для перорального применения*:* возможно усиление гипогликемического эффекта.

Совместное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом – гепато- и нефротоксичность. Одновременное назначение целекоксиба и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (необходим контроль концентрации метотрексата в плазме крови).

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения целекоксиба, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает $T_{½}$.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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 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.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать 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 Целексиб может вызвать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.8. Нежелательные реакции

Частота возникновения нежелательных эффектов классифицировалась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Общие: обострение аллергических заболеваний, гриппоподобный синдром, случайные травмы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто: периферические отеки; повышение артериального давления (АД), включая утяжеление течения артериальной гипертензии;

Нечасто: ощущение «приливов», ощущение сердцебиения;

Редко: проявление сердечной недостаточности, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, дисфагия, рвота;

Нечасто: запоры, отрыжка, гастрит, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит);

Редко: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода;

Очень редко: перфорация кишечника, панкреатит, колит.

Со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, бессонница;

Нечасто: беспокойство, депрессия, повышение мышечного тонуса, сонливость, усталость;

Редко: спутанность сознания (психоз), галлюцинация;

Со стороны почек и мочевыделительной системы:

Часто: инфекция мочевыводящих путей.

Нечасто: повышение уровня креатинина, повышение концентрации остаточного азота мочевины.

Со стороны дыхательной системы:

Часто: бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей;

Нечасто: фарингит, ринит;

Со стороны кожных покровов:

Часто: кожный зуд, кожная сыпь;

Нечасто: крапивница, экхимозы;

Редко: алопеция, фотосенсибилизация;

Со стороны крови:

Нечасто: анемия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Редко: лейкемия, тромбоцитопения.

Со стороны органов чувств:

Нечасто: шум в ушах, «нечеткость» зрительного восприятия;

Со стороны иммунной системы:

Редко: ангионевротический отек;

Очень редко: буллезные высыпания, анафилактическая реакция.

Со стороны гепатобилиарной системы:

Нечасто: нарушение функции печени, повышение уровня печеночных ферментов (в том числе аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)).

Общие:

Часто: гриппоподобный синдром, отек лица;

Нечасто: обострение аллергических заболеваний;

Побочные эффекты, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях:

Со стороны иммунной системы: очень редко - анафилаксия.

Со стороны нервной системы: очень редко - потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния, асептический менингит, галлюцинации.

Со стороны органа зрения: редко - конъюнктивит.

Со стороны сосудов: очень редко – васкулит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень редко - желудочно-кишечные кровотечения.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко - гепатит, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени, холестаз, холестатический гепатит, желтуха.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: очень редко - острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, минимальное нарушение функции почек, гипонатриемия.

Со стороны кожных покровов: очень редко - реакции фоточувствительности, шелушение кожи (включая многоформную эритему и синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко - нарушение менструального цикла, снижение фертильности у женщин.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: очень редко - тромбоэмболия легочной артерии.

Системные нарушения: очень редко - боль в грудной клетке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки при приеме целекоксиба ограничен. Без клинически значимых побочных эффектов применялись однократные до 1200 мг и многократные дозы до 1200 мг в 2 приема в сутки.

Лечение

При подозрении на передозировку необходимо обеспечить проведение соответствующей поддерживающей терапии. Предположительно диализ не является эффективным методом выведения препарата из крови, из-за высокой степени связывания препарата с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; коксибы.

Код АТХ: M01AH01

Механизм действия

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (Pg) в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E_2, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отёк и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значимо не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах.

Влияние на функцию почек

Целекоксиб снижает выведение с мочой PgE_2 и 6-кето-PgF_1 (метаболита простациклина), но не влияет на сывороточную концентрацию тромбоксана B_2 (TxB2) и выведение почками 11-дегидро-тромбоксана B_2, метаболита тромбоксана (оба- продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации у пожилых пациентов и пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), транзиторно снижает выведение натрия. У пациентов с артритом наблюдаемая частота развития периферических отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности сравнима с таковой на фоне приема неселективных ингибиторов ЦОГ, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме натощак целекоксиб хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови примерно через 2-3 часа. C_{max} в плазме крови после приема 200 мг – 705 нг/мл. Абсолютная биодоступность препарата не исследовалась. C_{max}, и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз до 200 мг 2 раза в сутки; при применении целекоксиба в более высоких дозах степень повышения C_{max} и AUC происходит менее пропорционально.

Влияние приема пищи

Прием целекоксиба вместе с жирной пищей увеличивает время достижения C_{max} примерно на 4 часа и повышает полное всасывание примерно на 20%.

Распределение

Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрации и составляет около 97%, целекоксиб не связывается с эритроцитами крови. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования. Метаболизм в основном протекает с участием цитохрома P450 CYP2C9. Метаболиты, обнаруживаемые в крови, фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ЦОГ-2. Активность цитохрома Р450 CYP2C9 снижена у лиц с генетическим полиморфизмом, таким как гомозиготный по CYP2C9*3 полиморфизм, что ведет к уменьшению эффективности энзимов.

Элиминация

Целекоксиб выводится через кишечник и почки в виде метаболитов (57% и 27%, соответственно), менее 1% принятой дозы – в неизмененном виде. При повторном применении период полувыведения ($T_{½}$) составляет 8-12 часов, а клиренс составляет около 500 мл/мин. При повторном применении равновесные концентрации в плазме достигаются к 5 дню. Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC, C_{max}, период полувыведения) составляет около 30%. Средний объем распределения в равновесном состоянии равен примерно 500 л/70 кг у молодых здоровых взрослых пациентов, что указывает на широкое распределение целекоксиба в ткани.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5-2 раза средних значений C_{max}, AUC целекоксиба, что в большей степени обусловлено изменением массы тела, а не возрастом (у пациентов пожилого возраста, как правило, наблюдается более низкая средняя масса тела, чем у лиц более молодого возраста, в силу чего у них при прочих равных условиях достигаются более высокие концентрации целекоксиба). По той же причине у пожилых женщин обычно отмечается более высокая концентрация препарата в плазме, чем у пожилых мужчин. Указанные особенности фармакокинетики, как правило, не требуют коррекции дозы. Тем не менее, у пожилых пациентов с массой тела ниже 50 кг следует начинать лечение с самой низкой рекомендованной дозы.

Раса

У представительной негроидной расы AUC целекоксиба примерно на 40% выше, чем у европейцев. Причины и клиническое значение этого факта не известны, поэтому их лечение рекомендуется начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение функции печени

Концентрации целекоксиба в плазме крови у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) незначительно изменяются. У пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) концентрация целекоксиба в плазме может увеличиваться почти в 2 раза.

Нарушение функции почек

У пациентов пожилого возраста со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) > 65 мл/мин/1,73 м^2, связанным с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35-60 мл/мин/1,73 м^2,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

фармакокинетика целекоксиба не изменяется. Не обнаруживается значительной связи между содержанием сывороточного креатинина (или клиренсом креатинина (КК)) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие тяжелой степени почечной недостаточности не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения - превращение в печени в неактивные метаболиты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К30

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Корпус капсулы

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Индигокармин

Титана диоксид

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 10 или 20 капсул в блистер из ПВХ/алюминия.

По 1 или 2 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Бауш Хелс»,

Адрес: 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5, Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.07.2024 № 13255
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тел./факс: +7 (495) 510-28-79

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Бауш Хелс»,

Адрес: 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия,

тел./факс: +7 (495) 510-28-79

Электронная почта: Pharmacovigilance.Russia@bauschhealth.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Целексиб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/