

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, 100 мг, капсулы

ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг целекоксиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета.

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0 белого цвета

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ 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).

– Лечение первичной дисменореи.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрасти с увеличением дозы и продолжительности приема препарата ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме 400 мг.

Симптоматическое лечение остеоартроза

Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема.

Симптоматическое лечение ревматоидного артрита

Рекомендованная доза целекоксиба составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита

Рекомендованная доза целекоксиба 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 целекоксиба 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 целекоксиба 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

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 почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью нет.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой степенью тяжести печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной

недостаточностью средней степени тяжести (класс Б по классификации Чайлд-Пью), следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет.

Одновременное применение с флуконазолом

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и целекоксиба следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Целекоксиб следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболиторами 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.

Дети

Целекоксиб противопоказан для детей и подростков в возрасте до 18 лет. Безопасность и эффективность целекоксиба у детей не установлена.

Способ применения

Внутрь.

Капсулу следует проглатывать целиком, не открывая и не разжевывая, и запивать стаканом воды, независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к целекоксибу, сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая другие ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (в том числе в анамнезе).
- Период после проведения операции аортокоронарного шунтирования.
- Активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение.
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.
- Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA).
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания

периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.

- Геморрагический инсульт.
- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Тяжелая печеночная недостаточность (опыт применения отсутствует).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (опыт применения отсутствует).
- Возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*.
- Совместное применение с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), диуретиками, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), дигоксином.
- 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, артериальная гипертензия.
- Цереброваскулярные заболевания.
- Дислипидемия/гиперлипидемия.
- Сахарный диабет.
- Заболевания периферических артерий.
- Одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP2C9.
- У пациентов, которые являются медленными метаболиторами или имеется подозрение на такое состояние.
- Длительное применение НПВП.
- Тяжелые соматические заболевания.

- Пожилые пациенты (в том числе получающие диуретики, ослабленные пациенты с низкой массой тела).
- Курение.
- Туберкулез.
- Алкоголизм.

Особые указания

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 и длительностью приема препарата. Относительное увеличение этого риска у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, такое же, как у пациентов, у которых нет сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения. Однако абсолютная частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, может быть выше из-за того, что она у них была выше в исходном состоянии. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов, принимающих целекоксиб, его следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом (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 операции аорто-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 тромбозов. Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую

кислоту) у пациентов с риском развития тромбозомболических 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 пациентов, 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, 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, антикоагулянтами, и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), 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 повышается 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 целекоксибом 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 целекоксиб 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

НПВП, в том числе и целекоксиб, 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 (см. раздел 4.2.).

Следует соблюдать осторожность при применении целекоксиба у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию целекоксибом.

Влияние на функцию печени

Целекоксиб не следует применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Целекоксиб следует применять с осторожностью при лечении пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое (см. раздел 4.2.).

В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени и 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 во время лечения целекоксибом.

Анафилактические реакции

При приеме целекоксиба были зарегистрированы случаи анафилактических реакций (см. раздел 4.3.).

Серьезные реакции со стороны кожных покровов

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), 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 целекоксиба при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

Терапия глюкокортикостероидами

Целекоксиб не может заменить глюкокортикостероиды или применяться в качестве терапии глюкокортикостероидной недостаточности.

Угнетение функции изофермента CYP2D6

Было установлено, что целекоксиб является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. В период начала терапии целекоксибом следует снизить дозу препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6, а после окончания лечения целекоксибом дозу этих препаратов следует увеличить (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение целекоксиба с ингибиторами изофермента CYP2C9 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может понадобиться снижение дозы целекоксиба.

Одновременное применение целекоксиба с индукторами изофермента CYP2C9, такими как рифампицин, карбамазепин и барбитураты, может привести к снижению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может понадобиться повышение дозы целекоксиба.

В клинических исследованиях фармакокинетики и исследованиях *in vitro* было показано, 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.

Варфарин и другие антикоагулянты

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), следует

снизить рекомендованную дозу цефекоксиба вдвое. Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефекоксиба.

Декстрометорфан и метопролол

Было установлено, что при одновременном применении цефекоксиба в дозе 200 мг в сутки, приводило к повышению концентраций декстрометорфана и метопролола (субстраты изофермента CYP2D6) в 2,6 и 1,5 раза соответственно. Такое повышение концентраций связано с ингибированием метаболизма субстратов изофермента CYP2D6 цефекоксибом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6. В связи с этим в период начала терапии цефекоксибом следует снизить дозу препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, а после окончания лечения цефекоксибом дозу этих препаратов следует увеличить.

Метотрексат

Не отмечалось фармакокинетических клинически значимых взаимодействий между цефекоксибом и метотрексатом.

Гипотензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / антагонисты ангиотензина II (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), диуретики и бета-адреноблокаторы

Ингибирование синтеза простагландинов может снизить эффект гипотензивных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, диуретиков и бета-адреноблокаторов. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при применении цефекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, диуретиками и бета-адреноблокаторами. 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, антагонистами ангиотензина II и диуретиками, может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные эффекты обратимы. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ. Кроме того, следует рассмотреть возможность проведения мониторинга функции почек в начале терапии и периодически во время одновременного применения препаратов.

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).

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).

Результаты исследования лизиноприла

В 28-дневном исследовании пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени, получающих по этому поводу лизиноприл, было установлено, что одновременное применение целекоксиба в дозе 200 мг два раза в сутки не приводило к клинически значимому увеличению среднего систолического или диастолического давления (установлено по результатам 24-часового мониторинга артериального давления), по сравнению с плацебо. Среди пациентов, получающих целекоксиб в дозе 200 мг два раза в сутки, у 48 % из них не было отмечено ответа на терапию лизиноприлом (за критерии ответа были приняты показатели уровня диастолического давления более 90 мм рт. ст. или повышение диастолического давления на 10 % по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (в этой группе не было отмечено ответа у 27 % пациентов).

Другие препараты

Не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, 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.

У здоровых добровольцев НПВП не оказывают влияния на фармакокинетику дигоксина.

Тем не менее, при одновременном применении дигоксина и индометацина, и ибупрофена у пациентов отмечалось повышение концентрации дигоксина в плазме крови. Это необходимо принимать во внимание при одновременном применении с другими препаратами, повышающими концентрацию дигоксина в плазме крови. Нет информации о взаимодействии цеλεкоксиба и дигоксина. Учитывая другие эффекты цеλεкоксиба на сердечно-сосудистую систему, следует с осторожностью принимать его одновременно с дигоксином. В этом случае рекомендуется тщательно контролировать побочные реакции. Цеλεкоксиб преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при их одновременном применении с цеλεкоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению цеλεкоксиба у беременных женщин. Потенциальный риск применения препарата во время беременности не установлен, но не может быть исключен.

Цеλεкоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызвать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока.

Применение ингибиторов синтеза простагландинов на раннем этапе беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Применение препарата ЦЕЛЕКОКСИБ ВЕЛФАРМ противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3.). 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 после отмены препарата. Необходимо проводить тщательный мониторинг объема околоплодных вод у беременных женщин, принимающих цеλεкоксиб.

Лактация

Применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Имеются ограниченные данные о том, что цеλεкоксиб проникает в грудное молоко. В исследованиях было показано, что цеλεкоксиб проникает в грудное молоко в очень низких концентрациях. Тем не менее, принимая во внимание потенциальную возможность развития нежелательных реакций от цеλεкоксиба у вскармливаемого ребенка, следует

оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба, учитывая важность приема препарата для матери.

Фертильность

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 или нарушения фертильности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВП, включая целекоксиб.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние целекоксиба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не исследовалось. Однако, основываясь на фармакодинамических свойствах и общем профиле безопасности, представляется маловероятным, что целекоксиб оказывает такое влияние.

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызвать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия, эххимозы; редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – ангионевротический отек; очень редко – буллезные высыпания (буллезный дерматит).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, бессонница; нечасто – беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость; редко – спутанность сознания (психоз).

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто – периферические отеки, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии; нечасто – «приливы», ощущение сердцебиения; редко – проявление хронической сердечной недостаточности, аритмия, тахикардия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей; нечасто – фарингит, ринит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота; нечасто – заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит); редко – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода; очень редко – перфорация кишечника, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь; нечасто – крапивница, экхимозы; редко – алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – инфекция мочевых путей.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица.

Нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – галлюцинации; очень редко – кровоизлияния в головной мозг, асептический менингит, потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – конъюнктивит.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения: редко – желудочно-кишечные кровотечения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит; очень редко – печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени, холестаз, холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – реакции фоточувствительности; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, многоформная

эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность, гипонатриемия; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений.

Нарушения со стороны репродуктивной системы: редко – нарушение менструального цикла; частота неизвестна – снижение фертильности у женщин.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – боль в грудной клетке.

Женщины, планирующие беременность, исключались из исследования, поэтому их не учитывали при подсчете частоты встречаемости реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки 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 и фармакодинамические эффекты

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (Pg) в основном за счет ингибирования ЦОГ-2. Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E₂, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отек 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 почками PgE₂ и 6-кето-PgF₁ (метаболита простаглицина), но не влияет на сывороточный тромбосан B₂ и выведение с почками 11-дегидротромбосана B₂, метаболита тромбосана (оба – продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пожилых пациентов и лиц с хронической почечной недостаточностью, 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. Наиболее выражен данный эффект был у пациентов, получающих терапию диуретиками. Тем не менее, не отмечалось увеличения частоты случаев повышения артериального давления и развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени тяжести и проходили самостоятельно.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме натошак 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.

Распределение

Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрации и составляет около 97 %, целекоксиб не связывается с эритроцитами крови. Целекоксиб 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 ЦОГ-2. Активность цитохрома P450 CYP2C9 снижена у лиц с генетическим полиморфизмом, таким как гомозиготный по CYP2C9*3 полиморфизм, который ведет к уменьшению эффективности энзимов.

Элиминация

Целекоксиб метаболизируется в печени, выводится через кишечник и почки в виде метаболитов (57 % и 27 %, соответственно), менее 1 % принятой дозы – в неизмененном виде. При повторном применении период полувыведения составляет 8–12 часов, а клиренс составляет около 500 мл/мин. При повторном применении равновесные концентрации в плазме крови 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 тканях.

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 %.

Почечная недостаточность

У пожилых пациентов со снижением СКФ >65 мл/мин/1,73 м², связанным с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35–60 мл/мин/1,73 м², фармакокинетика целекоксиба не изменяется. Не обнаруживается значительной связи между содержанием сывороточного креатинина (или 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.

Печеночная недостаточность

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 степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) концентрация целекоксиба в плазме крови может увеличиваться почти в 2 раза.

Лица пожилого возраста

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 крови, 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 минимальной рекомендуемой дозы.

Раса

У представителей негроидной расы AUC целекоксиба примерно на 40 % выше, чем у европейцев. Причины и клиническое значение этого факта не известны.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Натрия лаурилсульфат

Повидон К30

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Магния стеарат

Оболочка капсулы

Титана диоксид

Желатин

6.2 Несовместимость

Особые требования отсутствуют.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 100 капсул в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 10 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку из картона

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Не применимо.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ЭЛЗАФАРМ» (ООО «ЭЛЗАФАРМ»)

124460, г. Москва, г. Зеленоград, пр-кт Генерала Алексеева, д. 42, стр. 1, этаж 3, пом. 1, комната 19

Тел.: +7 (495) 228-06-96

E-mail: info@elsapharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.09.2023 № 18140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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