

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Целекоксиб-Тева, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: целекоксиб.

Каждая капсула содержит 200 мг целекоксиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 2 с непрозрачной крышкой белого цвета с желтой полоской и непрозрачным корпусом белого цвета с желтой полоской и надписью «200» на ней.

Содержимое капсул - зернистый порошок белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Целекоксиб-Тева показан к применению у взрослых.

- Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли)
- Симптоматическое лечение остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита
- Лечение первичной дисменореи

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг.

Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целекоксиб-Тева, его следует применять минимально возможным курсом в минимально эффективной дозе препарата.

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

Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: рекомендованная доза целекоксиба составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. Если назначено применение целекоксиба в

дозировке 100 мг 2 раза в сутки, следует использовать ~~целекоксиб~~ любого другого производителя в соответствующей лекарственной форме по 100 мг.

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 коррекция дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (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 печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести нет.

Одновременное применение с флуконазолом

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP-2C9) и препарата Целекоксиб-Тева следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP-2C9.

Целекоксиб-Тева следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся «медленными метаболизаторами» или с подозрением на такое состояние, так как это может привести к накоплению препарата в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое.

Дети и подростки

Целекоксиб противопоказан к применению у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к целекоксибу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Известная повышенная чувствительность к сульфонидам.
- 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 функциональных классов 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).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Целекоксиб-Тева следует принимать с осторожностью при следующих состояниях:

- 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 подозрение на такое состояние;
- Длительное применение НПВП;
- Тяжелые соматические заболевания;
- Пожилой возраст (в том числе пациенты, получающие диуретики, ослабленные пациенты с низкой массой тела);
- Курение;
- Туберкулез;
- Алкоголизм.

В связи с тем, что препарат Целекоксиб-Тева обладает жаропонижающим действием, его применение может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекционного заболевания.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Целекоксиб, как и все лекарственные препараты из группы коксибов, 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 данных реакций у пациентов, принимающих Целекоксиб-Тева, 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 аортокоронарного шунтирования для лечения болевого синдрома в первые 10–14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения.

В связи с незначительным влиянием целекоксиба на функцию тромбоцитов препарат не может являться заменой ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбоэмболии. Также в связи с этим не следует отменять проводимую антиагрегантную терапию (например, с использованием ацетилсалициловой кислоты) у пациентов с риском тромбоэмболических осложнений.

Как и другие НПВП, целекоксиб может вызывать повышение артериального давления (АД), что может стать также причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Все лекарственные препараты из группы НПВП, в том числе целекоксиб, должны применяться с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией. Наблюдение за уровнем АД должно осуществляться в начале терапии целекоксибом, а также в течение курса лечения.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались 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 с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из органов ЖКТ является одновременное применение целекоксиба с пероральными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), длительный период терапии НПВП, курение, постоянное употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах со стороны ЖКТ при применении препарата 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 кровотечениях (некоторые из них были фатальными) у пациентов, которые получали сопутствующее лечение варфарином или аналогичными лекарственными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени (международного протромбинового времени (МНО)), то после начала лечения препаратом Целекоксиб-Тева 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 Целекоксиб-Тева, 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 (нефротоксическое действие). Было установлено, что целекоксиб не обладает большей нефротоксичностью по сравнению с другими НПВП. Препарат Целекоксиб-Тева 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 Целекоксиб-Тева у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целекоксиб-Тева.

Влияние на функцию печени

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

В некоторых случаях применения препарата наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени и печеночную недостаточность (иногда с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). Большинство из этих реакций развивались через 1 месяц от 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 препаратом Целекоксиб-Тева.

Анафилактические реакции

При приеме целекоксиба были зарегистрированы случаи анафилактических реакций.

Серьезные реакции со стороны кожи

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожи, 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 развивались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием препарата Целекоксиб-Тева при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или при других признаках гиперчувствительности.

Терапия глюкокортикостероидами

Препарат Целекоксиб-Тева не может заменить глюкокортикостероиды или применяться в качестве терапии при 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Целекоксиб-Тева содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата). Пациентам с редко встречающейся непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозно-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

В клинических исследованиях фармакокинетики и исследованиях *in vitro* было показано, что цефекоксиб 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 флуконазола в дозе 200 мг 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 (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 одновременное применение 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 реакции 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-Тева. 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

У некоторых пациентов НПВП могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов, что следует иметь в виду при применении целекоксиба.

Пероральные контрацептивы

Не отмечалось клинически значимого влияния целекоксиба на фармакокинетику комбинированных контрацептивов (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 АД (установлено по результатам 24-часового мониторинга АД), 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 АД выше 90 мм. рт. ст. или повышение диастолического АД 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 магнийсодержащие препараты), омепразолом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом.

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах. Целекоксиб обладает незначительным 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

целекоксиба и дигоксина. Учитывая другие эффекты целекоксиба на сердечно-сосудистую систему, следует с осторожностью принимать препарат одновременно с дигоксином. В этом случае рекомендуется тщательно контролировать нежелательные реакции. Целекоксиб преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9. Так как барбитураты являются индукторами изофермента CYP2C9, при их одновременном применении с целекоксибом может отмечаться снижение концентрации последнего в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Целекоксиб-Тева противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

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

В соответствии с механизмами 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. Женщинам, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВП, включая целекоксиб.

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 раннем этапе беременности может негативно отразиться на течении беременности.

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 проникает в грудное молоко. В исследованиях было показано, что целекоксиб проникает в грудное молоко в очень низких концентрациях. Тем не менее, принимая во внимание потенциальную возможность развития побочных эффектов целекоксиба у вскармливаемого ребенка, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба, учитывая важность приема препарата Целекоксиб-Тева для матери.

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 препарат Целекоксиб-Тева 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

вызывать головокружение и другие нежелательные реакции, которые могут влиять на указанные способности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций, представленных в таблице 1, определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции, сообщения о которых были получены на фоне применения препарата Целекоксиб-Тева

Классификация по заболеваниям, органам и системам	Нежелательная лекарственная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	Ангioneвротический отек
Очень редко	Буллезные высыпания (буллезный дерматит)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головокружение, бессонница
Нечасто	Беспокойство, повышение мышечного тонуса, сонливость
Редко	Спутанность сознания (психоз)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
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
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
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
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Инфекция мочевых путей
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей
Нечасто	Фарингит, ринит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь
Нечасто	Крапивница, экхимозы
Редко	Алопеция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Анемия
Редко	Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Нечеткость зрительного восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Нечасто	Шум в ушах
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто	Повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Нечасто	Гиперчувствительность, гриппоподобный синдром, случайные травмы, отек лица

Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационных наблюдениях:

Несмотря на то, что эти реакции были выявлены в ходе пострегистрационных наблюдений, они были распределены по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$), частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных).

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 и молочных желез: 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 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)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки препарата ограничен. Без клинически значимых побочных эффектов применялись его 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, фармакодинамические эффекты

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (ПГ) в основном за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению ПГ, в особенности простагландина E_2 , при этом происходит усиление проявлений воспаления (отек и боль).

В терапевтических дозах у человека целекоксиб значимо не ингибирует другой ПГ-синтезирующий фермент - циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на ПГ, 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 ПГ E_2 и 6-кето-ПГ F_1 (метаболита простаглицлина), но не влияет на сывороточный тромбосан B_2 , метаболит тромбосана (оба – продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пожилых пациентов и лиц с хронической почечной недостаточностью, транзитивно 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 АД 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, его максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается 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 изофермента 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, такими 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 высокую степень распределения 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%.

Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Печеночная недостаточность

Концентрация 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.

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 креатинина сыворотки крови (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

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат (Pharmatose 200 M)

Кросповидон (тип A)

Повидон (Plasdone K29-32)

Лактозы моногидрат (SuperTab11SD)

Магния стеарат

Корпус капсулы:

Титана диоксид E171

Желатин

Натрия лаурилсульфат

Вода очищенная

Чернила TekPrint SB-3002 Gold Ink: шеллак, этанол безводный, изопропиловый спирт, н-бутиловый спирт, пропиленгликоль, аммиак водный концентрированный, железа оксид желтый E172.

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 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 капсул в блистеры из алюминиевой фольги / прозрачной пленки из поливинилхлорида (ПВХ).

По 1 или 3 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»,

125047, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Тверской, пл Тверская застава, д. 4

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУ № ЛП-№(002364)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ацеклагин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.