

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного препарата

### Целексиб

**Регистрационный номер**

**Торговое наименование:** Целексиб

**Международное непатентованное наименование:** Целекоксиб

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

1 капсула 100 мг содержит:

Действующее вещество: целекоксиб — 100 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, повидон К30, натрия лаурилсульфат, магния стеарат; состав капсулы: корпус: титана диоксид, желатин; крышечка: индигокармин, титана диоксид, желатин.

1 капсула 200 мг содержит:

Действующее вещество: целекоксиб — 200 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, повидон К30, натрия лаурилсульфат, магния стеарат; состав капсулы: корпус: титана диоксид, желатин; крышечка: титана диоксид, желатин.

**Описание**

Капсулы 100 мг: твердые желатиновые капсулы №2 с белым корпусом и светло-голубой крышечкой. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 200 мг: твердые желатиновые капсулы №0 белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

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

**Код АТХ:** M01AH01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P<sub>g</sub>) в основном за

счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на 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 значительно 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 простаглицина), но не влияет на сывороточную концентрацию тромбоксана  $B_2$  ( $TxB_2$ ) 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.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

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.

##### *Метаболизм*

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, что ведет к уменьшению эффективности энзимов.

#### *Выведение*

Целекоксиб выводится через кишечник и почки в виде метаболитов (57% и 27%, соответственно), менее 1% принятой дозы – в неизменном виде. При повторном применении период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) 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<sup>2</sup>, связанным с возрастными изменениями, и у пациентов с СКФ, равной 35-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 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.

### **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).
- Лечение первичной дисменореи.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к целекоксибу или вспомогательным веществам препарата.
- 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).
- 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).

### **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 метаболиторами 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;
- алкоголизм;
- тяжелые соматические заболевания.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Опыт применения целекоксиба у беременных женщин недостаточный. Потенциальный риск применения препарата Целексиб во время беременности не установлен, но не может быть исключен.

В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной осложнений во время беременности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене целекоксиба.

Целекоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Применение препарата Целексиб противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания. При применении во II - III триместре беременности НПВП могут спровоцировать нарушение функции почек у плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или в тяжелых случаях к маловодию. Данные явления могут возникать вскоре после начала лечения и обычно обратимы. Необходимо проводить тщательный мониторинг объема околоплодных вод у беременных женщин, принимающих целекоксиб.

Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком (есть данные о низких концентрациях целекоксиба в грудном молоке). Учитывая потенциальный риск развития побочных эффектов у ребенка и необходимость применения целекоксиба для матери, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба.

## Способ применения и дозы

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

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

*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.

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.

Нарушение 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.

Нарушение функции почек: у больных с легкой и средней степенью тяжести почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»).

Одновременное применение с флуконазолом: при одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Целексиб следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

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

### **Побочное действие**

Частота возникновения нежелательных эффектов классифицировалась следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); 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;

*Редко:* лейкопения, 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.

## **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.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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, прометазина, 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 цефекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма цефекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9) цефекоксиб следует применять в наименьшей рекомендованной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»), Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм цефекоксиба.

*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 цефекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или антагонистами ангиотензина II. Однако не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на артериальное давление.

У пожилых пациентов, обезвоженных (в том числе у пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек, одновременное применение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные эффекты обратимы. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Цефексиб. 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 цефекоксиба.

*Пероральные контрацептивы:* не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол). При приеме мифепристона, цефекоксиб 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 цефекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны находиться под тщательным наблюдением при приеме или отмене цефекоксиба.

*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  $T_{1/2}$ .

### **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, 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 пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами и антикоагулянтами, длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.

#### 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, аписабан, 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.

#### 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 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.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами**

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

### **Форма выпуска**

Капсулы 100 мг и 200 мг.

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.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения:**

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия

### **Производитель:**

Атлантик Фарма - Продьюкос Фармасьютикас А.О, Португалия

Руа да Тапада Гранде, 2, Абрунгейр, 2710-089 Синтра

### **Организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия.

Тел./факс: +7 (495) 510-28-79