

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

ЦЕЛЕБРЕКС®

Регистрационный номер: П N015986/01-200209

Торговое название препарата: Целебрекс®

Международное непатентованное название (МНН): целекоксиб

Лекарственная форма: капсулы

Состав: (на 1 капсулу):

Активное вещество: целекоксиб - 100 или 200 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон К30, кроскармеллоза натрия и магния стеарат; оболочка: титана диоксид, желатин. Чернила для капсул 100 мг (чернила голубые SB-6018) содержат: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, лак алюминиевый голубой FD&C Blue #2 на основе красителя индигофина (E132). Чернила для капсул 200 мг (чернила желтые SB-3002) содержат: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, краситель железа оксид желтый (E172).

Описание:

Капсула 100 мг: непрозрачная белая или почти белая, твердая желатиновая капсула с маркировками белым на голубых полосках: «100» - на одной части и «7767» - на другой части капсулы.

Капсула 200 мг: непрозрачная белая или почти белая, твердая желатиновая капсула с маркировками белым на желтых полосках: «200» - на одной части и «7767» - на другой части капсулы.

Содержимое капсул: гранулят белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Код АТХ M01AH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P_g) в основном за счёт ингибирования циклооксигеназы-2 (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 (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 P_gE₂ и 6-кето-P_gF₁ (метаболита простаглицлина), но не влияет на сывороточный тромбоксан B₂ и выведение с мочой 11-дегидро-тромбоксана B₂, метаболита тромбоксана (оба - продукты ЦОГ-1).

Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации 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.

Фармакокинетика

Всасывание. При приеме натошак целекоксиб хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) в плазме примерно через 2-3 часа. C_{max} в плазме 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 препарата 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 1-2 часа и повышает полное всасывание примерно на 20%. **Распределение.** Связь с белками плазмы 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. (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 ферментов.

Выведение. Целекоксиб метаболизируется в печени, выводится с калом и мочой в виде метаболитов (57% и 27%, соответственно), менее 3% принятой дозы - в неизменном виде. При повторном применении период полувыведения 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 400 л.

Особые группы

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

Нарушение функции почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >65 мл/мин/1,73 м² 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 клиренсом креатинина) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие тяжелой почечной недостаточности не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения - превращение в печени в неактивные метаболиты.

Показания к применению

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 любому другому компоненту препарата.

Известная повышенная чувствительность к сульфонидам.

Бронхиальная астма, крапивница или аллергические реакции после приёма ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2.

Состояние после операции аорто-коронарного шунтирования.

Пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение.

Воспалительные заболевания кишечника.

Сердечная недостаточность (NYHA II-IV).

Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.

Беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Тяжелая печеночная и почечная недостаточность (нет опыта применения).

Возраст до 18 лет (нет опыта применения).

С осторожностью

Целебрекс® следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*;

совместное использование с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, нарoksetин, сертралин); задержка жидкости и отеки;

нарушения функции печени средней степени тяжести (см. «Особые указания»);

заболевания сердечно-сосудистой системы (см. «Особые указания»);

церебро-васкулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет;

заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами СYP2C9; длительное использование НПВП; тяжелые соматические заболевания.

Применение при беременности и кормлении грудью

Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин. Потенциальный риск применения Целебрекса® во время беременности не установлен, но не может быть исключен. 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. Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком. Принимая во внимание потенциальную возможность развития побочных эффектов от целекоксиба у вскармливаемого ребенка, следует оценить целесообразность продолжения грудного вскармливания, учитывая важность приема Целебрекса® для матери.

Способ применения и дозы

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

Поскольку риск возможных сердечнососудистых осложнений может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема Целебрекса®, его следует назначать максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг.

Симптоматическое лечение остеоартроза: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приёма. Отмечена безопасность приема доз до 400 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: Рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. Отмечена безопасность доз до 400 мг 2 раза в сутки.

Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. По назначению врача доза может быть увеличена до 400 мг в сутки.

Лечение болевого синдрома и 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: Обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже 50 кг лечение лучше начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

Нарушение функции печени: У больных 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), лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение функции почек: У больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. «Особые указания»).

Одновременное применение с флуконазолом: Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор СYP2C9), Целебрекс® следует назначать в минимальной рекомендованной дозе.

Побочные эффекты

Часто встречающиеся (>1% и <10%)

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

Со стороны сердечнососудистой системы: периферические отёки.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит).

Со стороны нервной системы: головокружение, повышение мышечного тонуса, бессонница.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: инфекция мочевых путей.

Со стороны дыхательной системы: бронхит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны кожных покровов: кожный зуд, кожная сыпь.

Нечасто (>0,1% и <1%)

Со стороны крови: анемия, эххимозы, тромбоцитопения.

Со стороны сердечнососудистой системы: утяжеление течения артериальной

гипертензии, повышение артериального давления, аритмия, «приливы», сердцебиение, тахикардия.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, затуманивание зрения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота.

Психический статус: беспокойство, сонливость.

Со стороны кожных покровов: алопеция, крапивница.

Редко (>0,01% и <0,1%)

Со стороны сердечнососудистой системы: проявление застойной сердечной недостаточности, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода, перфорация кишечника, панкреатит.

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, буллезные высыпания.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности "печеночных" ферментов.

Психический статус: спутанность сознания.

Побочные эффекты, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях:

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

Психический статус: галлюцинации.

Со стороны нервной системы: потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния, асептический менингит.

Со стороны сосудов: васкулит.

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

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, печеночная недостаточность (см. раздел «Особые указания», «влияние на функцию печени»).

Со стороны почек и мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания», «влияние на функцию почек»), интерстициальный нефрит.

Со стороны кожных покровов: реакции фоточувствительности, шелушение кожи (включая многоформную эритему и синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Со стороны репродуктивной системы: нарушение менструального цикла.

Передозировка

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. 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 белком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Варфарин и другие антикоагулянты: при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени.

Флуконазол, кетоконазол: пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор CYP2C9) целекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе (см. «Дозировка и способ применения»), Кетоконазол (ингибитор CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

Ингибиторы АПФ/антагонисты ангиотензина II: ингибирование синтеза простагландинов может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонистов ангиотензина II. Это

взаимодействие должно приниматься во внимание при назначении целекоксиба совместно с ингибиторами АПФ/антагонистами ангиотензина II. Однако не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на артериальное давление.

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 назначении 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 примерно на 17% при совместном приеме лития и целекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны быть под тщательным наблюдением при назначении или отмене целекоксиба.

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

Другие препараты: не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и ангацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, метотрексатом, глибенкламидом, фенигоином или толбутамидом.

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечнососудистых заболеваний.

Особые указания

Влияние на сердечнососудистую систему. Целекоксиб, как и все коксибы, может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечнососудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к смерти. Риск возникновения этих реакций может возрастать с длительностью приема препарата, а также у пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов принимающих Целебрекс[®], его следует назначать в наименьших рекомендованных 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 кардиоваскулярных симптомов.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечнососудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

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, больных с сердечнососудистыми заболеваниями, пациентов одновременно получающих ацетилсалициловую кислоту, и больных с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение в стадии обострения и в анамнезе. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.

Совместное использование с варфарином и другими анти коагулянтами. 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, то после начала лечения Целебрексом[®] или изменения его дозы должна контролироваться антикоагулянтная

активность.

Задержка жидкости и отеки. Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих Целебрекс[®], могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении данного препарата пациентам 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. Целебрекс[®] следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться.

Следует соблюдать осторожность при назначении терапии Целебрексом[®] пациентам с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию Целебрексом[®].

Влияние на функцию печени. Целебрекс[®] 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 фулминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени (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 Целебрексом[®].

Анафилактические реакции. При приеме Целебрекса[®] были зарегистрированы случаи анафилактических реакций.

Целебрекс[®], учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции.

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. Более высок риск появления таких реакций у пациентов в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев такие реакции начинались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием Целебрекса[®] при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

Влияние на способность вождения автомобиля и управления механизмами

Влияние целекоксиба на способность вождения автомобиля и управления механизмами не исследовалось.

Однако основываясь на фармакодинамических свойствах и общем профиле безопасности, представляется маловероятным, что Целебрекс[®] оказывает такое влияние.

Форма выпуска:

Капсулы по 100 мг и 200 мг, по 10 капсул в блистере (контурная ячейковая упаковка) из ПВХ/алюминиевой фольги, по 1,2,3,4,5 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения:

В сухом месте при температуре от 15 до 30°C.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности:

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Фирма-производитель:

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, произведено

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, Пуэрто-Рико (США)

Адрес:

Генрих Мак Штрассе, 35, 89257, Иллертиссен, Германия

Представительство в России:

109147 Москва, Таганская ул., 21