

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЦЕЛЕБРЕКС
(CELEBREX)



Склад:

діюча речовина: celecoxib, 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифлуорометил)-1Н-піразол-1-ил] бензенсульфонамід;

1 капсула містить целекоксибу 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію лаурилсульфат, полівідон К 30, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Фармакотерапевтична група. Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиби. Код АТС М01А Н01.

Клінічні характеристики.

Показання. Симптоматична терапія остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозуючого спондиліту. Рішення про призначення селективного інгібітору ЦОГ-2 повинно ґрунтуватися на оцінці індивідуальних сукупних ризиків для кожного пацієнта.

Протипоказання. Відома підвищена чутливість до целекоксибу чи будь-якого іншого компонента препарату; підвищена чутливість до сульфаніламідів. Активна пептична виразка або кровотеча шлунково-кишкового тракту. Пацієнти, у яких спостерігалися астма, гострий риніт, носові поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після прийому ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). В період вагітності, та жінкам дітородного віку які не використовують ефективну контрацепцію. У двох досліджуваних видів тварин целекоксиб спричиняв дефекти розвитку. Потенціал ризику в період вагітності для людини невідомий, але його не можна виключати. Годування груддю. Порушення функції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну в сироватці крові <25 г/л або оцінка за шкалою Чайлд-П'ю 10). Пацієнти із встановленим кліренсом креатинину <30 мл/хв. Запальне захворювання кишечника. Застійна серцева недостатність (клас II-IV за критеріями NYHA). Діагностоване ішемічне захворювання серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярне захворювання. Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Оскільки ризик розвитку кардіоваскулярної патології при застосуванні целекоксибу може підвищуватись при збільшенні дози та тривалості лікування, слід за можливістю застосовувати найменші ефективні дози протягом найкоротшого курсу лікування. Періодично слід повторно оцінювати потребу пацієнта у полегшенні симптомів та реакцію на терапію, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Остеоартрит: Звичайна рекомендована добова доза становить 200 мг за один або два прийоми. У деяких пацієнтів у випадку недостатнього полегшення симптомів збільшення дози до 200 мг може підвищити ефективність. Якщо протягом двох тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Ревматоїдний артрит: Початкова рекомендована добова доза становить 200 мг, розділених на два прийоми. У випадку потреби, пізніше цю дозу можна збільшити до 200 мг двічі на добу. Якщо протягом двох тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Анкілозуючий спондиліт: рекомендована добова доза становить 200 мг за один або два прийоми. У деяких пацієнтів у випадку недостатнього полегшення симптомів збільшення дози до 400 мг за один або два прийоми може підвищити ефективність. Якщо протягом двох тижнів терапевтичний ефект не зростає, слід розглянути інші варіанти лікування.

Максимальна рекомендована добова доза становить 400 мг для всіх показань.

Целебрекс можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Пацієнти літнього віку: (>65 років) Як і у дорослих пацієнтів молодшого віку, розпочинати лікування слід з дози 200 мг на добу. У випадку потреби, пізніше ця доза може бути збільшена до 200 мг двічі на добу. З особливою обережністю слід призначати препарат літнім пацієнтам з масою тіла менше 50 кг.

Порушення функції печінки: У пацієнтів з діагностованим помірним порушенням функції печінки та рівнем альбуміну в сироватці крові 25-35 г/л лікування слід починати з половини рекомендованої дози. Досвід застосування у таких пацієнтів обмежується застосуванням у пацієнтів з цирозом печінки.

Порушення функції нирок: Досвід застосування целекоксибу у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок обмежений, тому лікувати таких пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти зі зниженим метаболізмом CYP2C9: Целекоксиб потрібно обережно застосовувати у пацієнтів із відомим чи очікуваним зниженням активності CYP2C9, що базується на попередньому досвіді/анамнезі застосування інших субстратів CYP2C9, оскільки існує ризик розвитку побічних ефектів, залежних від дози. У таких пацієнтів на початку лікування потрібно застосовувати половину найнижчої рекомендованої дози .

Побічні реакції.

Побічні реакції вказані за класом системи органів та за частотою в Таблиці 1, відображаючи дані, отримані з таких джерел: Побічні реакції, про які повідомлялось у пацієнтів з остеоартритом та ревматоїдним артритом з частотою більше 0,01% і частіше, ніж при застосуванні плацебо, протягом 12 контрольованих (за допомогою плацебо або активного препарату порівняння) клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів при призначенні целекоксибу в дозах 100-800 мг. У додаткових дослідженнях із застосуванням неселективних НПЗП (препаратів порівняння) приблизно 7400 пацієнтів з артритом отримували лікування целекоксибом в дозах до 800 мг, включаючи приблизно 2300 пацієнтів, які лікувалися протягом 1 року або довше. Побічні реакції, що спостерігалися при прийомі целекоксибу в цих додаткових дослідженнях, були аналогічними тим, які мали місце у пацієнтів з остеоартритом та ревматоїдним артритом, переліченим в Таблиці 1.

Побічні реакції, про розвиток яких повідомлялося частіше, ніж при застосуванні плацебо, у пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу в довготривалих дослідженнях профілактики утворення поліпів тривалістю до 3 років (дослідження APC та PreSAP; див. розділ Фармакодинаміка: Кардіоваскулярна безпека – тривалі дослідження за участю пацієнтів зі спорадичними аденоматозними поліпами).

Побічні реакції, отримані протягом постмаркетингового спостереження як спонтанні повідомлення протягом періоду, коли, за оцінкою, більше 70 млн. осіб приймали целекоксиб (в різних дозах, протягом різних періодів часу та за різними показаннями). Оскільки не всі побічні явища повідомлені власнику реєстраційного посвідчення та внесені до бази даних з безпеки, частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо.

Таблиця 1. Побічні реакції в клінічних дослідженнях целекоксибу та протягом періоду спостереження (За термінологією MedDRA)^{1,2}

Дуже часто (≥1/10)	Частота розвитку побічних реакцій			
	Часто (≥1/100 до <1/10)	Нечасто (≥1/1000 до <1/100)	Рідко (≥1/10000 до <1/1000)	Частота невідома (постмаркетинговий досвід) ³
Інфекції та інвазії				
	Синусит, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів			
З боку системи крові та лімфатичної системи				
		Анемія	Лейкопенія, тромбоцитопенія	Панцитопенія
З боку імунної системи				
	Погіршення перебігу алергії			Серйозні алергічні реакції, анафілактичний шок, анафілаксія
З боку психіки				
	Безсоння	Тривога, депресія, стомленість	Сплутаність свідомості	Галюцинації
З боку метаболізму та харчування				
		Гіперкаліємія		
З боку нервової системи				
	Запаморочення, гіпертонія	Парестезія, сонливість, церебральний інфаркт ¹	Атаксія, зміна смакових відчуттів	Головний біль, погіршення стану при епілепсії, асептичний менінгіт, агевзія, аносія, внутрішньочерепний крововилив з фатальним наслідком
З боку органів зору				
		Нечіткість зору		Кон'юнктивіт, крововилив в око, оклюзія артерій або вен сітківки
З боку органу слуху та лабіринту				
		Дзвін у вухах, гіпоакузія ¹		
З боку серця				
	Інфаркт міокарду ¹	Серцева недостатність, серцебиття, тахікардія		Аритмія
З боку судинної системи				
Гіпертензія ¹		Погіршення перебігу артеріальної гіпертензії		Приливи крові, васкуліт
З боку респіраторного тракту, органів грудної клітки та середостіння				
	Фарингіт, риніт, кашель, диспное ¹			Бронхоспазм
З боку ШКТ				
	Біль у животі, діарея, диспепсія, метеоризм,	Запор, відрижка, гастрит, стоматит, погіршення	Виразка дванадцятипалої	Нудота, шлункова-кишкова кровотеча,

	блювання ¹ , дисфагія ¹	перебігу запального захворювання ШКТ	кишки, шлунку, стравоходу, кишечника та товстої кишки, перфорація кишечника, запалення стравоходу, мелена, панкреатит	коліт/погіршення перебігу коліту
З боку гепатобіліарного тракту				
		Порушення функції печінки, підвищення АСТ та АЛТ	Підвищення рівнів ферментів печінки	Гепатит, жовтуха, печінкова недостатність
З боку шкіри та підшкірної клітковини				
	Висип, свербіж	Кропив'янка	Алопеція, фоточутливість	Екхімоз, бульозний висип, ексфолювативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини				
		Судоми ніг		Артралгія, міозит
З боку нирок та сечовивідного тракту				
		Підвищення креатинину, підвищення азоту сечовини крові		Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, гіпонатріємія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				
				Порушення менструального циклу (не уточнено)
Загальний стан та стан в місці введення препарату				
	Грипоподібні симптоми, периферичний набряк/затримка рідини			

¹ Побічні явища, які спостерігались в ході досліджень профілактики утворення поліпів за участі пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг двічі на добу в двох клінічних дослідженнях тривалістю до 3 років (дослідження APC та PreSAP). Стосовно досліджень профілактики утворення поліпів перелічені тільки ті побічні явища, які мали місце набагато частіше, ніж в дослідженнях артриту.

² Крім того, в ході досліджень профілактики утворення поліпів мали місце наступні *раніше невідомі* побічні реакції, представляючи пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг двічі на добу в двох клінічних дослідженнях тривалістю до 3 років (дослідження APC та PreSAP): **Часто:** стенокардія, синдром подразненого кишечника, нефролітиаз, підвищення рівня креатинину в крові, доброякісна гіперплазія простати, збільшення маси тіла. **Нечасто:** інфекції, спричинені *Helicobacter*, оперізуючий лишай, бешиха, бронхопневмонія, лабіринтит, інфекція ясен, ліпома, плаваюче помутніння скловидного тіла, кон'юнктивальні геморагії, тромбоз глибоких вен, дисфонія, гемороїдальна кровотеча, часта дефекація, виразки ротової порожнини, алергічний дерматит, гангліоніт, ніктурія, вагінальна кровотеча, болючість молочних залоз, перелам нижньої кінцівки, підвищення рівня натрію в крові.

³ Побічні реакції, інформація про які отримана в ході постмаркетингового спостереження, представляють явища, спонтанно повідомлені до бази даних спостереження за безпекою протягом періоду, коли, за оцінкою, більше 70 млн. осіб приймали целекоксиб (в різних дозах, протягом різних періодів часу та за різними показаннями). В результаті, частоту виникнення цих реакцій достовірно визначити неможливо. Побічними реакціями, переліченими стосовно популяції, за якої спостерігали протягом постмаркетингового періоду, є тільки ті, що не були перелічені стосовно досліджень артриту або профілактики утворення поліпів.

В кінцевих даних (розглянутих), отриманих в результаті досліджень APC та PreSAP за участі пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 400 мг на добу протягом періоду до 3 років (згруповані дані з обох досліджень; див. розділ «Фармакодинаміка» щодо результатів досліджень окремо), коефіцієнт перевищення відносно плацебо для інфаркту міокарду становив 7,6 явищ на 1000 пацієнтів (нечасто), а для інсульту (тип не уточнений) коефіцієнту перевищення відносно плацебо не було.

Передозування.

Клінічний досвід виникнення передозування відсутній. У здорових добровольців призначення разової дози до 1200 мг або застосування багаторазових доз до 1200 мг двічі на добу протягом 9 днів не призводило до клінічно значущих побічних ефектів. У випадку можливого передозування необхідно виконати комплекс відповідних симптоматичних заходів, наприклад, видалення вмісту шлунка, клінічне обстеження та, якщо необхідно, призначення симптоматичного лікування. У випадку можливого передозування слід надати відповідну підтримуючу медичну допомогу. Малоймовірно, що діаліз буде ефективним методом виведення препарату з причини високого рівня зв'язування препарату з білками.

Застосування в період вагітності та годування груддю. Клінічні дані щодо застосування Целебрексу® для лікування вагітних відсутні. В дослідженнях (щурах та кролях) на тваринах препарат виявляв репродуктивну токсичність, включаючи мальформації. Потенційний ризик для людини в період вагітності невідомий, але виключити його не можна. Целекоксиб, як і інші препарати, що інгібують синтез простагландинів, може пригнічувати скоротливу активність матки та викликати передчасне закриття артеріального протоку у плода в III триместрі вагітності. Целекоксиб протипоказаний в період вагітності. Жінкам, які можуть завагітніти необхідно обрати ефективний метод контрацепції під час лікування целекоксибом. Якщо жінка завагітніє протягом лікування, целекоксиб необхідно відмінити.

У щурів целекоксиб проникає у молоко в концентраціях, подібних до концентрацій у плазмі крові. При застосуванні целекоксибу невеликою кількістю жінок в період лактації було виявлено, що рівень проникнення целекоксибу в грудне молоко є дуже низьким. Жінки, які застосовують целекоксиб, не повинні годувати груддю.

Діти. Целекоксиб не показаний для застосування у дітей.

Особливості застосування.

У пацієнтів, які застосовували целекоксиб спостерігались ускладнення з боку верхніх відділів ШКТ (перфорації, виразки або кровотечі), у деяких випадках з летальним наслідком. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат у пацієнтів з найбільшим ризиком розвитку ускладнень з боку ШКТ при лікуванні НПЗП: пацієнти літнього віку, пацієнти, які одночасно приймають будь-який інший НПЗП або ацетилсаліцилову кислоту або пацієнти з захворюваннями ШКТ в анамнезі, такими як виразка та шлунково-кишкова кровотеча.

Спостерігається подальше зростання ризику виникнення побічних ефектів целекоксибу з боку ШКТ (виразка ШКТ або інші ускладнення з боку ШКТ) при одночасному застосуванні целекоксибу та ацетилсаліцилової кислоти (навіть в низьких дозах). В тривалих клінічних дослідженнях значуща відмінність в безпеці для ШКТ між селективними інгібіторами ЦОГ-2 та ацетилсаліциловою кислотою порівняно з іншими НПЗП та ацетилсаліциловою кислотою не доведена.

Слід уникати одночасного застосування целекоксибу та НПЗП, за виключенням ацетилсаліцилової кислоти.

В тривалих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів зі спорадичними аденоматозними поліпами, які отримували целекоксиб в дозах 200 мг двічі на добу або 400 мг двічі на добу, спостерігалась більша кількість серйозних кардіоваскулярних явищ, переважно інфаркту міокарду, порівняно з плацебо.

Оскільки ризики для серцево-судинної системи внаслідок прийому целекоксибу підвищуються з дозою та тривалістю лікування, слід застосовувати по можливості найкоротші курси терапії та мінімальні ефективні дози. Слід періодично повторно оцінювати потребу пацієнта у полегшенні симптомів та реакцію на терапію, особливо у пацієнтів с остеоартритом.

Пацієнтам з наявністю значних факторів ризику розвитку кардіоваскулярних явищ (наприклад, з гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курцям) призначати целекоксиб слід тільки після ретельного обміркування.

Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють ацетилсаліцилову кислоту в профілактиці кардіоваскулярних тромбоемболічних захворювань, оскільки вони не мають антиагрегантних властивостей. Тому не слід припиняти антиагрегантну терапію.

Як і при застосуванні інших препаратів здатних пригнічувати синтез простагландинів, у хворих, які приймають целекоксиб, спостерігались затримка рідини в організмі та набряки. Тому целекоксиб слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які мають в анамнезі серцеву недостатність, дисфункцію лівого шлуночка або гіпертензію, а також у пацієнтів з існуючими набряками з будь-якої іншої причини, оскільки інгібування простагландинів може призвести до погіршення функції нирок та затримки рідини. Також необхідно з обережністю призначати лікування пацієнтам, які приймають діуретики або мають інші причини для розвитку гіповолемії.

Як і всі НПЗП, целекоксиб може призводити до розвитку АГ чи погіршення перебігу уже існуючої АГ, а також сприяти зростанню частоти виникнення кардіоваскулярних ускладнень. Слід ретельно контролювати АТ на початку застосування целекоксибу та протягом усього курсу лікування.

Порушення функції нирок або печінки, та особливо порушення функції серця з великою вірогідністю можуть розвиватися у пацієнтів літнього віку, тому під час лікування целекоксибом вони повинні перебувати під постійним наглядом лікаря.

Целекоксиб, як і інші НПЗП, може токсично впливати на нирки. В клінічних дослідженнях із застосуванням целекоксибу було продемонстровано, що цей препарат впливав на нирки таким же чином, як і НПЗП порівняння. Пацієнти з порушеною функцією нирок, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки, пацієнти літнього віку належать до групи підвищеного ризику розвитку ниркової токсичності. Стан таких пацієнтів під час лікування целекоксибом слід постійно контролювати.

Якщо протягом лікування у пацієнта погіршиться функція будь-якої системи органів, що вказані вище, слід провести відповідні заходи та розглянути можливість припинення лікування целекоксибом.

Целекоксиб пригнічує CYP2D6. Хоча целекоксиб не є потужним інгібітором цього ферменту, може знадобитися зниження дози препаратів, доза яких титрується індивідуально, та які метаболізуються за допомогою CYP2D6.

Слід обережно лікувати пацієнтів зі слабким метаболізмом CYP2C9.

Дуже рідко при застосуванні целекоксибу повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (деякі з фатальним наслідком), включаючи екзофіліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик розвитку цих реакцій припадає на початковий етап лікування. Більшість таких випадків спостерігалася протягом першого місяця терапії. Повідомлялося про розвиток серйозних реакцій гіперчутливості (анафілактичний шок та ангіоневротичний набряк) у пацієнтів, які отримували целекоксиб. Найбільший ризик появи серйозних шкірних реакцій або реакцій гіперчутливості у пацієнтів з алергією на сульфаніламіді або алергічними реакціями на будь-який інший препарат в анамнезі. Целекоксиб слід відмінити при перших проявах висипу на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших проявах підвищеної чутливості.

Целекоксиб може маскувати лихоманку та інші ознаки запалення.

У пацієнтів, які одночасно застосовують варфарин, спостерігались випадки серйозної кровотечі. Слід з обережністю призначати

комбіноване лікування целекоксибом та варфарином або іншими антикоагулянтами для перорального застосування. Целебрекс 100 мг та 200 мг, капсули, містить лактозу (149,7 мг та 49,8 мг, відповідно). Пацієнти з рідкими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнти, які під час застосування целекоксибу відчувають запаморочення, вертиго або сонливість, повинні утримуватись від керування автотранспортом або від роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

У пацієнтів, які отримують варфарин або інші антикоагулянти, антикоагулянтна активність повинна контролюватися особливо пильно протягом перших днів застосування целекоксибу або під час зміни його дози, оскільки у цих пацієнтів підвищений ризик виникнення кровотечі. Тому у пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти, слід часто перевіряти протромбіновий час та МНВ, зокрема протягом перших днів застосування целекоксибу або під час зміни його дози. Повідомлялося про кровотечі (іноді фатальні) у зв'язку зі збільшенням протромбінового часу, переважно у літніх пацієнтів, а також у пацієнтів, які одночасно приймають целекоксиб та варфарин.

НПЗП здатні зменшувати ефект діуретиків та гіпотензивних засобів. У випадку НПЗП ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай зворотної, може підвищуватися у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або у літніх пацієнтів), коли інгібітори АПФ або антагоністи рецептору ангіотензину II призначаються в комбінації з НПЗП, включаючи целекоксиб. Тому така комбінована терапія повинна призначатися з обережністю, особливо літнім пацієнтам. Пацієнти повинні мати адекватну гідратацію. Після початку супутньої терапії, а потім періодично, слід контролювати функцію нирок.

Протягом клінічного дослідження тривалістю 28 днів за участі пацієнтів з гіпертензією I та II стадії, яка контролюється за допомогою лізиноприлу, прийом целекоксибу в дозі 200 мг двічі на добу не призводив до клінічно значущого підвищення середнього добового показника діастолічного або систолічного тиску при порівнянні з плацебо, що визначалося протягом добового амбулаторного моніторингу АТ. Із пацієнтів, які отримували целекоксиб у дозі 200 мг двічі на добу, 48% осіб були розцінені як несприйнятливі до лізиноприлу на останньому відвідуванні клініки (що визначалося як діастолічний тиск, виміряний за допомогою манжети, >90 мм рт. ст. або підвищення діастолічного тиску, виміряного за допомогою манжети, на >10% порівняно з початковим рівнем). У групі плацебо, таких пацієнтів було 27%, і ця різниця була статистично значущою.

Вважається, що супутній прийом НПЗП та циклоспорину або такролімусу посилює нефротоксичний ефект останніх. При комбінованому застосуванні целекоксибу та будь-якого з цих препаратів слід контролювати функцію нирок.

Целекоксиб можна застосовувати з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, але він не замінює останню в профілактиці серцево-судинних захворювань. Як і при застосуванні інших НПЗП, в представленій інформації за результатами клінічних досліджень відзначався підвищений ризик утворення виразок ШКТ або інших шлунково-кишкових ускладнень при супутньому застосуванні низьких доз ацетилсаліцилової кислоти порівняно з монотерапією целекоксибом.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив целекоксибу на інші препарати

Целекоксиб є інгібітором CYP2D6. Протягом лікування целекоксибом плазмові концентрації субстрату CYP2D6 декстрометорфану підвищувалися на 136%. При супутньому застосуванні целекоксибу можуть підвищуватися плазмові концентрації препаратів, які є субстратами цього ферменту. Прикладами препаратів, які метаболізуються за допомогою CYP2D6, є антидепресанти (трициклічні та інгібітори зворотного захвату серотоніну), нейролептики, протиаритмічні засоби, і т. д. На початку лікування целекоксибом, при підвищенні дози або припиненні лікування, може знадобитися зниження дози субстратів CYP2D6, які титруються індивідуально.

Дослідження *in vitro* виявили потенціал целекоксибу пригнічувати метаболізм, каталізований CYP2C19. Клінічне значення цих даних *in vitro* невідоме. Серед прикладів препаратів, метаболізм яких відбувається за допомогою CYP2C19, – діазепам, циталопрям та іміпрамін.

У дослідженні взаємодії целекоксиб не виявляв клінічно значущого впливу на фармакокінетику пероральних контрацептивів (норетістерону 1 мг/етинілестрадіолу 35 мкг).

Целекоксиб не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику толбутаміду (субстрату CYP2C9) або глібенкламиду.

У пацієнтів із ревматоїдним артритом целекоксиб не мав статистично значущого впливу на фармакокінетику (плазмовий та нирковий кліренс) метотрексату (в дозі для лікування ревматичних захворювань). Проте, при комбінованому застосуванні цих двох засобів слід проводити належний моніторинг токсичності, пов'язаної із застосуванням метотрексату.

У здорових добровольців одночасне застосування целекоксибу 200 мг двічі на добу та літію 450 мг двічі на добу призводило до підвищення значення C_{max} літію в середньому на 16%, а значення AUC - на 18%. Тому, на початку застосування целекоксибу або при його відміні слід пильно спостерігати за станом пацієнтів, які отримують препарати літію.

Вплив інших препаратів на целекоксиб

У пацієнтів зі слабким метаболізмом CYP2C9 та підвищеною системною експозицією целекоксибу супутнє лікування інгібіторами CYP2C9 може призвести до подальшого підвищення експозиції целекоксибу. Пацієнтам зі слабким метаболізмом CYP2C9 не слід призначати подібні комбінації.

Оскільки метаболізм целекоксибу відбувається, головним чином, за допомогою CYP2C9, пацієнтам які отримують флуконазол слід призначати половину рекомендованої дози. Одночасне застосування однократної дози целекоксибу 200 мг та флуконазолу 200 мг один раз на добу, сильнودیючого інгібітору CYP2C9, призводило до підвищення значення C_{max} целекоксибу в середньому на 60%, а значення AUC на 130%. Одночасне застосування індукторів CYP2C9, таких як рифампіцин, карбамазепін та

барбітурати може знизити плазмові концентрації целекоксибу.

Впливу кетоконазолу або антацидних засобів на фармакокінетику целекоксибу не спостерігалось.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Целекоксид є пероральним селективним інгібітором циклоогенази-2 (ЦОГ-2) в клінічному діапазоні дозування (200-400 мг на добу). У здорових добровольців у цьому діапазоні дозування не спостерігалось статистично значущого пригнічення ЦОГ-1 (яке оцінювалось як пригнічення *ex vivo* утворення тромбоксану В2 [ТхВ2]).

Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. Були виявлені дві її ізоформи, ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ферменту, яка індукується стимулами про-запалення, та є головним фактором синтезу простагландинів болю, запалення та лихоманки. ЦОГ-2 також задіяна в процесі овуляції, імплантації та закритті артеріального протоку, регуляції функції нирок та функцій центральної нервової системи (спричинення лихоманки, відчуття болю та когнітивна функція). Також вона може грати роль у загоєнні виразок. ЦОГ-2 була виявлена в тканинах навколо виразок шлунку у людини, але її значення для загоєння виразок не встановлено.

Відмінності у антитромбоцитарній активності між деякими НПЗП, що інгібують ЦОГ-1, та селективними інгібіторами ЦОГ-2 може мати клінічне значення для пацієнтів з ризиком виникнення тромбоемболічних реакцій. Селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують утворення системного (і тому, вірогідно, ендотеліального) простагландину, не впливаючи на тромбоцитарний тромбоксан.

Целекоксид являє собою піразол із заміщеним діарилом, хімічно подібним до інших неаріламінових сульфонамідів (наприклад, тіазидів, фуросеміду), але відрізняється від аріламінових сульфонамідів (наприклад, сульфаметоксазолу та інших сульфонамідних антибіотиків).

Після введення високих доз целекоксибу спостерігалась дозозалежна вплив на утворення ТхВ2. Проте, у здорових пацієнтів в невеликих дослідженнях застосування багаторазових доз 600 мг двічі на день (втричі більше за максимальну рекомендовану дозу) целекоксид не впливав на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі порівняно з плацебо.

Для підтвердження ефективності та безпеки препарату при лікуванні остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозуючого спондиліту були проведені кілька досліджень. Застосування целекоксибу для лікування запалення та болю при ОА коліна та кульшового суглобу оцінювалось приблизно у 4200 пацієнтів в дослідженнях, контрольованих плацебо та активним препаратом, тривалістю до 12 тижнів. Препарат також оцінювався для лікування запалення та болю при РА приблизно у 2100 пацієнтів в дослідженнях, контрольованих плацебо та активним препаратом, тривалістю до 24 тижнів. Добові дози целекоксибу 200-400 мг забезпечували знеболювання протягом 24 годин з моменту прийому препарату. Целекоксид оцінювався для симптоматичного лікування анкілозуючого спондиліту у 896 пацієнтів в дослідженнях, контрольованих плацебо та активним препаратом, тривалістю до 12 тижнів. Целекоксид в дозах 100 мг двічі на добу, 200 мг на добу, 200 мг двічі на добу та 400 мг на добу в цих дослідженнях продемонстрував значне полегшення болю, зниження загальної активності захворювання та покращення функціонування при анкілозуючому спондиліті.

Були проведені п'ять рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, в яких передбачалось проведення ендоскопічного обстеження верхніх відділів ШКТ, за участі приблизно 4500 пацієнтів, у яких на початковому етапі виразок не було (целекоксид призначали в дозах 50-400 мг двічі на добу). В ендоскопічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів целекоксид (в дозах 100-800 мг на добу) представляв значно менший ризик утворення виразок шлунку та дванадцятипалої кишки порівняно з напроксеном (1000 мг на добу) та ібупрофеном (2400 мг на добу). Ці дані не узгоджувались при порівнянні з диклофенаком (150 мг на добу). У двох дванадцятиденних дослідженнях відсоток пацієнтів з виразками шлунку та дванадцятипалої кишки, виявленими за допомогою ендоскопії, істотно не відрізнявся у пацієнтів, які отримували плацебо та целекоксид в дозах 200 та 400 мг двічі на добу.

У проспективному тривалому дослідженні безпеки віддалених результатів (тривалістю від 6 до 15 місяців, дослідження CLASS) 5800 пацієнтів з остеоартритом та 2200 пацієнтів з ревматоїдним артритом отримували целекоксид в дозі 400 мг двічі на добу (в 4 та 2 рази більше за дози, рекомендовані при ОА та РА, відповідно), ібупрофен 800 мг тричі на добу або диклофенак 75 мг двічі на добу (терапевтичні дози для обох препаратів). 22% учасників приймали супутні низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (325 мг/день), головним чином, для профілактики серцево-судинних захворювань. Стосовно основної кінцевої точки «ускладненої виразки» (яка визначалась як шлунково-кишкова кровотеча, перфорація або обструкція) целекоксид майже не відрізнявся від ібупрофену або диклофенаку. Також для об'єднаної групи, яка приймала НПЗП, статистично значущої різниці для ускладнених виразок не було (відносний ризик 0,77, ДІ 95% 0,41-1,46, виходячи з усієї тривалості дослідження). Для комбінованої кінцевої точки, ускладнені та симптоматичні виразки, частота виникнення була значно нижчою в групі, яка отримувала целекоксид, порівняно з групою, яка отримувала НПЗП (відносний ризик 0,66, ДІ 95% 0,45-0,97), але не між целекоксибом та диклофенаком. У пацієнтів, які отримували целекоксид та супутні низькі дози АСК, в 4 рази частіше розвивалися ускладнені виразки, порівняно з тими, які приймали лише целекоксид. Частота появи клінічно значущого зниження рівня гемоглобіну (>2 г/дл), підтвердженого повторними аналізами, була значно нижчою у пацієнтів, які отримували целекоксид, порівняно з групою, яка отримувала НПЗП (відносний ризик 0,29, ДІ 95% 0,17-0,48). Значно нижча частота виникнення цього явища при прийомі целекоксибу зберігалась як при одночасному застосуванні АСК, так і без неї.

Кардіоваскулярна безпека – довготривалі дослідження за участі пацієнтів зі спорадичними аденоматозними поліпами.

Були проведені два дослідження застосування целекоксибу, в яких брали участь пацієнти зі спорадичними аденоматозними поліпами: дослідження APC (профілактика аденоми за допомогою целекоксибу) та PreSAP (профілактика утворення спонтанних аденоматозних поліпів). В дослідженні APC було зафіксоване дозозалежне підвищення комбінованої кінцевої точки – кардіоваскулярна смерть, інфаркт міокарду або інсульт (підтвержені) при прийомі целекоксибу порівняно з плацебо протягом 3 років лікування. У дослідженні PreSAP не було продемонстровано статистично значущого підвищення ризику появи тієї самої складеної кінцевої точки

У дослідженні APC відносні ризики порівняно з плацебо для комбінованої кінцевої точки – кардіоваскулярна смерть, інфаркт

міокарду або інсульт (підтвержені) становили 3,4 (ДІ 95% 1,4-8,5) при застосуванні 400 мг целекоксибу двічі на добу та 2,8 (ДІ 95% 1,1-7,2) при застосуванні 200 мг целекоксибу двічі на добу. Кумулятивні рівні для цієї комбінованої кінцевої точки протягом періоду більше 3 років становили 3,0% (20/671 пацієнтів) та 2,5% (17/685 пацієнтів), відповідно, порівняно з 0,9% (6/679 пацієнтів) для плацебо. Підвищення значень для обох груп, які приймали целекоксиб, порівняно з плацебо були, головним чином, обумовлені інфарктом міокарду

В дослідженні PreSAP відносний ризик порівняно з плацебо для тієї самої комбінованої кінцевої точки (підтверженої) дорівнював 1,2 (ДІ 95% 0,6-2,4) при застосуванні 400 мг целекоксибу один раз на добу порівняно із плацебо. Кумулятивні рівні для цієї комбінованої кінцевої точки протягом періоду більше 3 років дорівнювали 2,3% (21/933 пацієнтів) та 1,9% (12/628 пацієнтів) відповідно. Частота інфаркту міокарду (підтвержена) становила 1,0% (9/933 пацієнтів) при застосуванні 400 мг целекоксибу один раз на добу та 0,6% (4/628 пацієнтів) при застосуванні плацебо.

Дані, отримані в результаті третього тривалого дослідження ADAPT (дослідження застосування протизапальних засобів для профілактики хвороби Альцгеймера), не показали значного підвищення кардіоваскулярного ризику при прийомі 200 мг целекоксибу двічі на добу порівняно з плацебо. Відносний ризик порівняно з плацебо для аналогічної складеної точки (кардіоваскулярна смерть, інфаркт міокарду або інсульт) становив 1,14 (ДІ 95% 0,61-2,12) при прийомі 200 мг целекоксибу двічі на день. Частота інфаркту міокарду становила 1,1% (8/717 пацієнтів) при прийомі 200 мг целекоксибу двічі на добу та 1,2% (13/1070 пацієнтів) при застосуванні плацебо.

Фармакокінетика. Целекоксиб добре всмоктується; концентрація його в плазмі крові досягає максимального рівня приблизно через 2-3 години. Прийом з їжею (з високим вмістом жирів) затримує всмоктування приблизно на 1 годину.

Виводиться целекоксиб, головним чином, за допомогою метаболізму. У незмінену стані з сечею виділяється менше 1% дози. Індивідуальна варіабельність параметрів експозиції целекоксибу може відрізнятися у 10 разів. В терапевтичному діапазоні дозування целекоксиб демонструє незалежну від дози та часу фармакокінетику. Зв'язування з білками плазми становить близько 97% при терапевтичній плазмовій концентрації, та препарат практично не зв'язується з еритроцитами. Період напіввиведення становить 8-12 годин. Рівноважна концентрація в плазмі крові досягається протягом 5 днів лікування. Фармакологічна активність властива вихідному препарату. Основні метаболіти, виявлені в кровообігу, не мали активності проти ЦОГ-1 та ЦОГ-2, яку б можна було визначити.

Целекоксиб метаболізується головним чином за участі цитохрому P450 2C9. Три його метаболіти, які ідентифіковані в плазмі крові людини (первинний спирт, відповідна карбонова кислота, кон'югат глюкуроніду) є неактивними щодо інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2.

Активність цитохрому P450 2C9 знижена у осіб з генетичним поліморфізмом, що приводить до зниження активності цього ферменту, наприклад у осіб з гомозиготним поліморфізмом ферменту CYP2C9*3.

У фармакокінетичному дослідженні застосування 200 мг целекоксибу один раз на добу здоровими добровольцями, генотипованими як CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, або CYP2C9*3/*3, медіана C_{max} та AUC₀₋₂₄ целекоксибу на 7 день була майже у 4 та у 7 разів більша у пацієнтів, генотипованих як CYP2C9*3/*3, порівняно з іншими генотипами. У трьох окремих дослідженнях прийому однократних доз, в яких взяли участь всього 5 пацієнтів, генотипованих як CYP2C9*3/*3, значення AUC₀₋₂₄ однократної дози майже у 3 рази перевищувало цей показник у пацієнтів з нормальним метаболізмом

Встановлено, що гомозигота *3/*3 генотипу зустрічається з частотою 0,3–1% серед різних етнічних груп.

Застосування целекоксибу у пацієнтів з відомою або очікуваною зниженою активністю CYP2C9 (що базується на попередньому досвіді застосування інших субстратів CYP2C9) потрібно проводити обережно (див. розділ 4.2).

Клінічно значущих відмінностей фармакокінетичних параметрів целекоксибу між літніми пацієнтами, які належать до афроамериканців, та пацієнтами європейської раси виявлено не було.

Плазмові концентрації целекоксибу майже на 100% підвищуються у літніх жінок (>65 років).

Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки у пацієнтів з легким порушенням функції печінки значення C_{max} целекоксибу підвищується в середньому на 53%, а значення AUC - на 26%. У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки ці показники дорівнюють 41% та 146%, відповідно. Метаболічна здатність у пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки найкраще корелювала з їхніми показниками альбуміну. У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки (з рівнем альбуміну в сироватці 25-35 г/л) лікування слід починати з половини рекомендованої дози. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (сироватковий альбумін <25 г/л) не брали участь у дослідженнях, тому цій групі пацієнтів целекоксиб протипоказаний.

Досвід застосування целекоксибу у пацієнтів з порушенням функції нирок незначний. Фармакокінетика целекоксибу не досліджувалася у пацієнтів з порушенням функції нирок, але малоімовірно, щоб вона суттєво змінювалася. Таким чином, при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок слід виявляти обережність. Застосування препарату при тяжкому порушенні функції нирок протипоказане.

Доклінічні дані з безпеки

В стандартних дослідженнях ембріофетальної токсичності спостерігалася дозозалежна частота виникнення діафрагмальної грижі у плодів шурів і порушення розвитку серцево-судинної системи у кроликів при системних експозиціях вільного препарату, які були у 5 разів (у шурів) та у 3 рази (у кроликів) вищими за ті, що досягаються при максимальній рекомендованій денній дозі у людини (400 мг). Діафрагмальна грижа також спостерігалася в дослідженнях токсичності для пері- та постнатального розвитку у шурів, в яких препарат вводився протягом періоду органогенезу. В останньому дослідженні при мінімальній системній експозиції, коли ця патологія мала місце у однієї тварини, встановлена границя відносно максимальної рекомендованої денної дози у людини, що становила 3 рази.

У тварин введення целекоксибу протягом раннього періоду ембріонального розвитку призводило до преімплантаційних та постімплантаційних втрат. Очікується, що ці ефекти мають місце внаслідок пригнічення синтезу простагландину.

Целекоксиб виділяється в молоко шурів. В дослідженні пері- та постнатального розвитку спостерігалася токсичність для потомства шурів.

Спираючись на загальноприйняті дослідження генотоксичності або канцерогенності особливої небезпеки для людини не спостерігалось, крім тих, які зазначені в інших розділах цього документу. У дворічному дослідженні токсичності у самців щурів при веденні високих доз спостерігалось збільшення частоти неадренального тромбозу.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

Непрозорі тверді желатинові капсули білого або майже білого кольору із золотою смужкою та надписами “7767” та “200”.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище +25°C

Упаковка. Прозорі або непрозорі блістери з ПВХ або блістери з алюмінієвої фольги по 10 капсул. Картонні коробки, що містять по 1 або 2 блістери.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

1. Фармація Лімітед, Великобританія.
2. Пфайзер Фармасьютікалз Ел. Ел.Сі., США.
3. Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження.

1. UK Wahlton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, United Kindom.
2. 99 Iardines Street Caguas, PR, 00625, USA; Route 140Km HM4 Barceloneta, PR 00617, USA.
3. Heinrich Mack Str. 35 89257, Illertissen, Germany;