

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Целекоксиб-Виал**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Целекоксиб-Виал

**Международное непатентованное наименование:** целекоксиб

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

1 капсула 100 мг содержит:

*Действующее вещество:* целекоксиб – 100,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактоза безводная - 103,33 мг; тальк - 10,00 мг; кроскармеллоза натрия - 2,67 мг; кремния диоксид коллоидный - 2,67 мг; натрия лаурилсульфат – 1,33 мг.

*Состав крышечки капсулы:* краситель бриллиантовый голубой (E133) – 0,135 %; краситель хинолиновый желтый (E104) – 0,624 %; краситель солнечный закат желтый (E110) – 0,194 %; титана диоксид (E171) – 1,875 %; метилпарагидроксибензоат – 0,800 %; пропилпарагидроксибензоат – 0,200 %; натрия лаурилсульфат – 0,100%; желатин - до 100,000%.

*Состав корпуса капсулы:* краситель пунцовый [Понсо 4R] – 0,197 %; краситель солнечный закат желтый (E110) – 1,843 %, титана диоксид (E171) – 1,714 %; метилпарагидроксибензоат – 0,800 %; пропилпарагидроксибензоат – 0,200 %; натрия лаурилсульфат – 0,100 %; желатин - до 100,000%.

1 капсула 200 мг содержит:

*Действующее вещество:* целекоксиб – 200,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактоза безводная – 86,26 мг; тальк – 14,00 мг; кроскармеллоза натрия – 3,87 мг; кремния диоксид коллоидный - 3,87 мг; натрия лаурилсульфат - 2,00 мг.

*Состав крышечки капсулы:* краситель бриллиантовый голубой (E133) - 0,195 %; титана диоксид (E171) - 2,357 %; метилпарагидроксибензоат - 0,800 %; пропилпарагидроксибензоат – 0,200 %; натрия лаурилсульфат - 0,100 %; желатин - до 100,000 %.

*Состав корпуса капсулы:* титана диоксид (E171) - 3,000 %, метилпарагидроксибензоат - 0,800 %; пропилпарагидроксибензоат – 0,200 %; натрия лаурилсульфат - 0,100 %; желатин - до 100,000 %.

**Описание:** твердые желатиновые капсулы.

*Дозировка 100 мг:* размер 2, крышечка зеленого цвета, корпус – красновато-оранжевого; содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

*Дозировка 200 мг:* размер 1, крышечка - синего цвета, корпус - почти белого; 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***

#### Механизм действия

Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P<sub>g</sub>) 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 E<sub>2</sub>, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отёк и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значимо не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах.

#### Фармакодинамические эффекты

##### *Влияние на функцию почек*

Целекоксиб снижает выведение с почками P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> и 6-кето-P<sub>g</sub>F<sub>1</sub> (метаболита простаглицлина), но не влияет на сывороточный тромбоксан B<sub>2</sub> и выведение с почками 11-дегидро-тромбоксана B<sub>2</sub>, метаболита тромбоксана (оба - продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пожилых пациентов и лиц с хронической почечной недостаточностью, транзиторно снижает выведение натрия. У

пациентов с артритом наблюдаемая частота развития периферических отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности сравнима с таковой на фоне приема неселективных ингибиторов ЦОГ, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Наиболее выражен данный эффект был у пациентов, получающих терапию диуретиками. Тем не менее, не отмечалось увеличения частоты случаев повышения артериального давления и развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени тяжести и проходили самостоятельно.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Остеоартрит*

Применение целекоксиба было ассоциировано со значительным уменьшением боли в суставах по сравнению с плацебо. Эффективность целекоксиба в отношении купирования симптомов ОА коленного и тазобедренного суставов в течение 12 недель оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях с активным контролем с участием 4200 пациентов. У пациентов с ОА лечение целекоксибом в дозе 100 мг два раза в день или 200 мг один раз в день приводило к улучшению состояния суставов по суммарному показателю индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), с помощью которого оценивается динамика болевой симптоматики и нарушения подвижности в суставах при ОА. В трех 12-недельных исследованиях целекоксиб в дозах 100 мг два раза в день или 200 мг два раза в день в течение 24–48 часов после начала приема препарата продемонстрировал достоверное снижение боли, возникающей на фоне обострения ОА. Было показано, что при приеме целекоксиба в дозах 100 мг два раза в день или 200 мг два раза в день эффективность целекоксиба аналогична эффективности напроксена в дозе 500 мг два раза в день. Прием целекоксиба в дозировке 200 мг два раза в день не давал дополнительного эффекта, по сравнению с тем, что наблюдался при приеме 100 мг два раза в день. Было продемонстрировано, что общая суточная доза в 200 мг одинаково эффективна как в случае приема препарата в дозе 100 мг два раза в день или 200 мг один раз в день.

##### *Ревматоидный артрит*

Применение целекоксиба приводило к значительному снижению болезненности и припухлости суставов по сравнению с плацебо. Эффективность целекоксиба в отношении купирования симптомов РА в течение 24 недель оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях с активным контролем с участием 2100 пациентов. Результаты данных исследований продемонстрировали, что у пациентов с РА целекоксиб эффективнее плацебо в отношении достижения ответа по индексу ACR20 (American College of Rheumatology 20% improvement criteria), представляющего собой совокупность

клинических, лабораторных и функциональных показателей при РА. Целекоксиб в дозе 100 мг два раза в день и 200 мг два раза в день демонстрировал сопоставимую эффективность, сравнимую с эффективностью напроксена в дозе 500 мг два раза в день. У некоторых пациентов прием препарата в дозе 200 мг два раза в день оказался более эффективным. Прием препарата в дозе 400 мг два раза в день не давал дополнительного эффекта, превышающего тот, который наблюдался при приеме от 100 до 200 мг два раза в день.

#### *Анкилозирующий спондилоартрит*

Эффективность целекоксиба в отношении купирования симптомов АС в течение 6 и 12 недель оценивалась в плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях с активным контролем (напроксен или кетопрофен). В данных исследованиях было продемонстрировано, что эффективность целекоксиба, применяемого в дозах 100 мг два раза в день, 200 мг один раз в день и 400 мг один раз в день, статистически значимо превосходит эффективность плацебо по трем основным показателям эффективности, включающим себя оценку общей интенсивности боли (по Визуально-аналоговой шкале), общей активности заболевания (по Визуально-аналоговой шкале) и функциональных нарушений (по индексу BASFI [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index]). В 12-недельном исследовании не было показано различий в эффективности между дозами 200 мг и 400 мг по сравнению с исходными показателями, однако, ответ на терапию в группе пациентов, получающих целекоксиб в дозе 400 мг, регистрировался чаще по сравнению с пациентами, получающими 200 мг препарата (53% versus [vs] 44%, соответственно). Оценка ответа производилась по критериям ASAS 20 (Assessment of Spondylo Arthritis international Society), согласно которым ответ определялся как улучшение не менее, чем на 20% и абсолютное улучшение не менее, чем на 10 мм по шкале от 0 до 100 мм, по крайней мере, по трем из четырех параметров: общее состояние пациента, боль, функциональный индекс при анкилозирующем спондилите, воспаление по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, результаты исследования показали отсутствие изменений при оценке по прошествии 6 недель.

#### *Болевой синдром, первичная дисменорея*

В моделях анестезии после операций на полости рта, ортопедических операций и первичной дисменореи было показано, что целекоксиб облегчает боль, которая пациентами оценивалась как умеренная или тяжелая. Однократный прием дозы целекоксиба обеспечивал облегчение боли в течение 60 минут (см. раздел 4.2).

*Сердечно-сосудистая безопасность по данным долгосрочных исследований с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами*

Безопасность применения целекоксиба в отношении ССС оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых трехлетних исследованиях с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами: исследование APC (профилактика аденомы целекоксибом) и PreSAP (профилактика спонтанных аденоматозных полипов). В клиническом исследовании APC наблюдалось дозозависимое увеличение риска наступления события комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта) [подтвержденные данные] в группе пациентов, принимавших целекоксиб, по сравнению с группой плацебо в течение 3 лет лечения. В клиническом исследовании PreSAP не было продемонстрировано статистически значимого увеличения риска наступления событий для данной комбинированной конечной точки. В клиническом исследовании APC соотношение рисков для комбинированной конечной точки смерти от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта (по подтвержденным данным) составило 3,4 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,4-8,5) при приеме целекоксиба в дозе 400 мг два раза в сутки и 2,8 (95% ДИ 1,1-7,2) при приеме целекоксиба в дозе 200 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо. Суммарный коэффициент риска для этой комбинированной конечной точки в течение 3 лет составил 3,0% (20/671) в группе лечения целекоксибом в дозе 400 мг два раза в сутки и 2,5% (17/685) при применении целекоксиба в дозе 200 мг два раза в сутки, по сравнению с 0,9% (6/679) в группе плацебо. Более высокая частота регистрации наступления событий комбинированной конечной точки в группах активного лечения по сравнению с плацебо было ассоциировано, главным образом, с инфарктом миокарда. В исследовании PreSAP отношение рисков (ОР) для данной комбинированной конечной точки составило 1,2 (95% ДИ 0,6 2,4) при приеме целекоксиба в дозе 400 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо. Суммарный коэффициент риска для этой комбинированной конечной точки в течение 3 лет составил 2,3% (21/933) в группе активного лечения по сравнению с 1,9% (12/628) в группе плацебо.

*Мета-анализ исследований гастроинтестинальной безопасности у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом*

Мета-анализ включал в себя 31 рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 39605 пациентов с ОА (n=25903), РА (n=3232) или пациентов с любым из этих состояний (n=10470), целью которого было сравнение частоты возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, получавших целекоксиб, плацебо или другой НПВП (напроксен, диклофенак и ибупрофен). Частота регистрации активных язвенных дефектов и язвенных кровотечений при приеме целекоксиба в общей суточной дозе от 200 мг до 400 мг составила 0,2% по сравнению с

0,6% при приеме других НПВП (OR=0,35; 95% ДИ 0,22–0,56).

*Долгосрочное исследование безопасности целекоксиба в комбинации с аспирином у пациентов с артритом (CLASS)*

В проспективном долгосрочном исследовании результатов безопасности пациенты с ОА (n=5800) и РА (n=2200) получали целекоксиб в дозе 400 мг два раза в день (в 4 раза и в 2 раза больше рекомендуемых доз при ОА и РА, соответственно), ибупрофен по 800 мг три раза в день или диклофенак по 75 мг два раза в день (обычные терапевтические дозы). Медиана продолжительности приема целекоксиба (n=3987) и диклофенака (n=1996) составила 9 месяцев, в то время как для ибупрофена (n=1985) - 6 месяцев. Оценка за 9 месяцев производилась по методике Каплана-Мейера. Первичной конечной точкой исследования была выбрана частота возникновения осложнений язвенных дефектов (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация или непроходимость). Пациентам было разрешено одновременно принимать низкие дозы ( $\leq 325$  мг/сут) аспирина для профилактики ССЗ (подгруппы по приему аспирина: целекоксиб, n=882; диклофенак, n=445; ибупрофен, n=412). Различия в частоте возникновения осложнений язвенных дефектов между целекоксибом и комбинированной группой ибупрофена и диклофенака не были статистически значимыми. У пациентов, получавших целекоксиб и сопутствующую терапию аспирином в низких дозах, частота осложнений язв была в 4 раза выше (1,12) по сравнению с теми, кто не получал аспирин (0,32) (см. раздел 4.4).

*Мета-анализ исследований безопасности ССС при долгосрочном применении целекоксиба*

Проведенный мета-анализ включал в себя 39 завершенных клинических исследований целекоксиба продолжительностью до 65 недель с участием 41077 пациентов: 23030 (56,1%) пациентов получали целекоксиб в общей суточной дозе от 200 мг до 800 мг, 13 990 (34,1%) пациентов получали неселективные НПВП и 4057 (9,9%) пациентов получали плацебо. По результатам анализа установленная частота событий для комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальный инфаркта миокарда, нефатальный инсульт) была сходной между группой целекоксибом (n=19773; 0,96 событий/100 пациенто-лет) и группой пациентов, получавших неселективные НПВП [n = 13990; 1,12 событий/100 пациенто-лет] (OR = 0,90, 95% ДИ 0,60 - 1,33). Установлено, что применение аспирина ( $\leq 325$  мг) не оказывало влияния на безопасность терапии. В группе целекоксиба по сравнению с группой контроля частота подтвержденных случаев нефатального инфаркта миокарда имела тенденцию к росту (OR = 1,76, 95% ДИ 0,93–3,35), однако частота случаев нефатального инсульта была ниже (OR = 0,51, 95% ДИ 0,23–1,10), а смертность от ССЗ была сопоставимой (OR = 0,57, 95% ДИ 0,28 - 1,14) в обеих группах. Установленная частота событий для комбинированной конечной точки составила 1,42 на 100 пациенто-

лет при лечении целекоксибом ( $n = 7462$ ) и 1,20 на 100 пациенто-лет при лечении плацебо ( $n=4057$ ) ( $OR = 1,11$ , 95% ДИ 0,47–2,67). Установлено, что применение аспирина ( $\leq 325$  мг) не оказывало влияния на безопасность терапии. Частота возникновения нефатального инфаркта миокарда имела тенденцию к росту ( $OR = 1,56$ , 95% ДИ 0,21–11,90), как и частота смерти от ССЗ ( $OR = 1,26$ , 95% ДИ 0,33–4,77), а частота нефатального инсульта была сопоставимой ( $OR = 0,80$ , 95% ДИ 0,19–3,31) в обеих группах.

#### *Общая летальность*

В модифицированной популяции ИТТ (Intention-to-treat, группа "все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата") применение целекоксиба, напроксена и ибупрофена был ассоциированы с 53 (0,7%), 79 (1,0%), и 73 (0,9%) смертельными случаями, соответственно. Значительные различия наблюдались при попарных сравнениях между целекоксибом и напроксеном  $OR$  0,65 (0,46, 0,92) или целекоксибом и ибупрофеном  $OR$  0,68 (0,48, 0,97). В популяции ИТТ целекоксиб, напроксен и ибупрофен были ассоциированы с 132 (1,6%), 163 (2,0%) и 142 (1,8%) смертельными случаями, соответственно. При попарном сравнении методов лечения существенных различий обнаружено не было.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

При приёме натошак целекоксиб хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме крови примерно через 2-3 часа.  $C_{max}$  в плазме крови после приема 200 мг - 705 нг/мл. Абсолютная биодоступность препарата не исследовалась.  $C_{max}$  и площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз до 200 мг 2 раза в сутки; при применении целекоксиба в более высоких дозах степень повышения  $C_{max}$  и AUC происходит менее пропорционально.

##### *Распределение*

Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрации и составляет около 97 %, целекоксиб не связывается с эритроцитами крови. Целекоксиб проникает через гематоэнцефалический барьер.

##### *Метаболизм*

Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично глюкуронирования. Метаболизм в основном протекает с участием цитохрома P450 CYP2C9 (см. раздел «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, который ведет к уменьшению эффективности энзимов.

#### *Выведение*

Целекоксиб метаболизируется в печени, выводится через кишечник и почки в виде метаболитов (57 % и 27 %, соответственно), менее 1 % 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 крови достигаются к 5 дню. Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC,  $C_{max}$ , период полувыведения) составляет около 30 %. Средний объем распределения в равновесном состоянии равен примерно 500 л/70 кг у молодых здоровых взрослых пациентов, что указывает на широкое распределение целекоксиба в ткани.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

##### *Почечная недостаточность*

У пожилых пациентов со снижением 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 КК и клиренсом целекоксиба). Предполагается, что наличие тяжелой степени почечной недостаточности не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения - превращение в печени в неактивные метаболиты.

##### *Печеночная недостаточность*

Концентрации целекоксиба в плазме крови у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) незначительно изменяются. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) концентрация целекоксиба в плазме крови может увеличиваться почти в 2 раза.

##### *Лица пожилого возраста*

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1,5–2 раза средних значений  $C_{max}$ , AUC целекоксиба, что в большей степени обусловлено изменением массы тела, а не возрастом (у пациентов пожилого возраста, как правило, наблюдается более низкая средняя масса тела, чем у лиц более молодого возраста, в силу чего у них при прочих равных условиях достигаются более высокие концентрации целекоксиба). По той же причине у пожилых женщин обычно отмечается более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем у пожилых мужчин. Указанные особенности фармакокинетики, как правило, не требуют коррекции дозы. Тем не менее, у пожилых пациентов с массой тела

ниже 50 кг следует начинать лечение с минимальной рекомендуемой дозы.

### *Раса*

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

### *Влияние приема пищи*

Прием с пищей (пища с высоким содержанием жира) задерживает всасывание целекоксиба, что приводит к увеличению показателя времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) примерно на 4 часа и увеличивает биодоступность примерно на 20% (см. раздел «Способ применения и дозы»). Установлено, что как при приеме целекоксиба в виде неповрежденной капсулы, так и при смешивании содержимого капсулы с яблочным пюре у здоровых взрослых добровольцев AUC целекоксиба не изменяется. Не наблюдалось существенных изменений в  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  или периоде полувыведения ( $T_{1/2}$ ) препарата после приема содержимого капсулы с яблочным пюре.

### **Показания к применению**

Лекарственный препарат Целекоксиб-Виал применяется по следующим показаниям 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**

- Гиперчувствительность к целекоксибу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Известная повышенная чувствительность к сульфонидам.
- 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.
- Активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или

двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение.

- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения.
- Хроническая сердечная недостаточность (II - IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]).
- Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.
- Геморрагический инсульт.
- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Тяжелая печеночная недостаточность (опыт применения отсутствует).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (опыт применения отсутствует).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

### **С осторожностью**

Целекоксиб-Виал следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*; 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 метаболизаторами 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**

### Беременность

Применение препарата Целекоксиб-Виал противопоказано во время беременности. Отсутствуют достаточные данные по применению целекоксиба у беременных женщин. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Потенциальный риск применения целекоксиба во время беременности не установлен, но не может быть исключен. Целекоксиб, как и другие препараты, относящиеся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, при приеме во время беременности может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Ингибирование синтеза простагландинов может отрицательно сказаться на беременности. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного прерывания беременности после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Было показано, что у животных введение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к увеличению частоты прерывания беременности до и после имплантации. 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.

### Лактация

Прием препарата Целекоксиб-Виал противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможным развитием нежелательных реакций у вскармливаемого ребенка. Исследования на крысах показали, что целекоксиб проникает в грудное молоко в концентрациях, сопоставимых с концентрациями в плазме. При назначении целекоксиба кормящим женщинам, было показано, что препарат проникает в грудное молоко в очень низких концентрациях.

### Фертильность

Исходя из механизма действия, применение НПВП, в том числе и целекоксиба, может

отсрочить или предотвратить разрыв фолликулов в яичниках, что может быть причиной обратимого бесплодия у некоторых женщин. У женщин, испытывающих трудности с зачатием или проходящих обследования на бесплодие, следует рассмотреть возможность отмены НПВП, включая целекоксиб.

### **Способ применения и дозы**

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

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

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

*Симптоматическое лечение ревматоидного артрита:* рекомендованная доза целекоксиба составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки.

*Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита:* рекомендованная доза целекоксиба составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки (за 1 или 2 приема).

*Лечение болевого синдрома:* рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.

*Лечение первичной дисменореи:* рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости.

### *Медленные метаболитаторы CYP2C9*

Целекоксиб-Виал следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболитаторами или с подозрением на такое состояние (на основании данных анамнеза или опыта применения других субстратов CYP2C9). У таких пациентов следует рассмотреть снижение начальной рекомендованной дозы препарата вдвое (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Обычно коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с массой тела меньше 50 кг лечение лучше начинать с минимальной рекомендованной дозы.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с легкой степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс Б по классификации Чайлд-Пью), при назначении по показаниям ревматоидный артрит и лечение болевого синдрома следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) нет (см. раздел «Особые указания»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. раздел «Особые указания»).

#### *Одновременное применение с флуконазолом*

При одновременном применении флуконазола (ингибитор изофермента CYP2C9) и препарата Целекоксиб-Виал следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата вдвое. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими ингибиторами изофермента CYP2C9 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Побочное действие**

Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ) и редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - анемия; редко - тромбоцитопения.*

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

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

*Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрительного восприятия.*

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - шум в ушах.*

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

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

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

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

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

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

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

### Дети

В основном нежелательные реакции, зарегистрированные в ключевом исследовании на детях, были аналогичны тем, что наблюдались у взрослых пациентов с артритом. Ряд нежелательных реакций, были классифицированы исследователями как возможно связанные с лечением целекоксибом: головная боль (11,3%, очень часто), обострение гематурии (сообщалось об обострении гематурии, 0,6%, редко) и астма [1 пациент с установленным диагнозом «астма» при включении в исследование] (0,6%, не характерно).

В течение 12-недельного двойного слепого исследования не было отмечено негативного влияния целекоксиба в дозах 3 мг/кг и 6 мг/кг два раза в день на рост и развитие детей по сравнению с напроксеном.

### Побочные эффекты, выявленные в пострегистрационных наблюдениях

Несмотря на то, что эти реакции были выявлены в ходе пострегистрационных наблюдений, они были распределены по частоте следующим образом: очень часто ( $\geq$

1/10), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ) и редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

*Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко* - анафилактические реакции.

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

*Нарушения со стороны органа зрения: нечасто* - конъюнктивит.

*Нарушения со стороны сосудов: очень редко* - васкулит.

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

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко* - гепатит; *очень редко* - печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени (см. раздел «Особые указания», подраздел «Влияние на функцию печени»), холестаза, холестатический гепатит, желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко* - реакции фоточувствительности; *очень редко* - синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко* - острая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания», подраздел «Влияние на функцию почек»), гипонатриемия; *очень редко* - тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, болезнь минимальных изменений.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко* - нарушение менструального цикла; *частота неизвестна\** - снижение фертильности у женщин (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

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

## **Передозировка**

### Симптомы

Клинический опыт передозировки ограничен. У здоровых добровольцев 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 средствами**

Целекоксиб метаболизируется преимущественно в печени посредством цитохромом P450 (CYP) 2C9. Пациентам, которые, исходя из анамнестических данных или опыта применения других субстратов CYP2C9, являются слабыми метаболиторами CYP2C9, следует назначать целекоксиб с осторожностью, поскольку из-за снижения метаболического клиренса у данной категории пациентов могут быть аномально высокие концентрации препарата в плазме крови. Рекомендуется рассмотреть возможность начала терапии с половины минимальной рекомендуемой дозы (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»). Одновременное применение целекоксиба с ингибиторами изофермента CYP2C9 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы целекоксиба.

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

В клинических исследованиях фармакокинетики и исследованиях *in vitro* было показано, что целекоксиб хотя и не является субстратом изофермента CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия *in vivo* с препаратами, метаболизм которых связан с изоферментом CYP2D6.

*Варфарин и другие антикоагулянты:* при одновременном приеме возможно увеличение протромбинового времени (см. раздел «Особые указания»).

*Флуконазол, кетоконазол:* при одновременном применении 200 мг флуконазола один раз в сутки отмечается увеличение концентрации целекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма целекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9), следует снизить рекомендованную дозу целекоксиба вдвое (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает

клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

*Декстрометорфан и метопролол:* было установлено, что при одновременном применении целекоксиба в дозе 200 мг в сутки, приводило к повышению концентраций декстрометорфана и метопролола (субстраты изофермента CYP2D6) в 2,6 и 1,5 раза соответственно. Такое повышение концентраций связано с ингибированием метаболизма субстратов изофермента CYP2D6 целекоксибом посредством ингибирования активности самого изофермента CYP2D6. В связи с этим в период начала терапии целекоксибом следует снизить дозу препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, а после окончания лечения целекоксибом дозу этих препаратов следует увеличить (см. раздел «Особые указания»).

*Метотрексат:* не отмечалось фармакокинетических клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и метотрексатом.

*Гипотензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / антагонисты ангиотензина II (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), диуретики и бета-адреноблокаторы:* ингибирование синтеза простагландинов может снизить эффект гипотензивных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, диуретиков и бета-адреноблокаторов. Это взаимодействие должно приниматься во внимание при применении целекоксиба совместно с ингибиторами АПФ и/или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, диуретиками и бета-адреноблокаторами.

У пожилых пациентов, обезвоженных (в том числе у пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек, одновременное применение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II и диуретиками, может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные эффекты обратимы. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целекоксиб-Виал. Кроме того, следует рассмотреть возможность проведения мониторинга функции почек в начале терапии и периодически во время одновременного применения препаратов.

*Циклоспорин:* учитывая, что НПВП оказывают влияние на почечный синтез простагландинов, они могут повышать риск развития нефротоксичности при одновременном применении с циклоспорином.

*Диуретики:* известные ранее НПВП у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза

простагландинов, это следует иметь в виду при применении целекоксиба.

*Пероральные контрацептивы:* не отмечалось клинически значимого влияния на фармакокинетику контрацептивной комбинации (1 мг норэтистерон / 35 мкг этинилэстрадиол).

*Литий:* у здоровых добровольцев отмечалось повышение концентрации лития в плазме крови примерно на 17 % при совместном приеме лития и целекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны находиться под тщательным наблюдением при приеме или отмене целекоксиба.

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

*Другие препараты:* не отмечалось клинически значимых взаимодействий между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магний-содержащие препараты), омепразолом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом.

У здоровых добровольцев НПВП не оказывают влияния на фармакокинетику дигоксина. Тем не менее, при одновременном применении дигоксина и индометацина и ибупрофена у пациентов отмечалось повышение концентрации дигоксина в плазме крови. Это необходимо принимать во внимание при одновременном применении с другими препаратами, повышающими концентрацию дигоксина в плазме крови. Нет информации о взаимодействии целекоксиба и дигоксина. Учитывая другие эффекты целекоксиба на сердечно-сосудистую систему, следует с осторожностью принимать его одновременно с дигоксином. В этом случае рекомендуется тщательно контролировать побочные реакции.

#### *Аспирин*

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах (см. раздел «Особые указания»). Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, применяемой для профилактики сердечно-

сосудистых заболеваний.

### **Особые указания**

Препарат Целекоксиб-Виал, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции. Следует избегать одновременного применения целекоксиба и НПВП, не содержащих аспирина.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Целекоксиб может увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к летальному исходу. Для всех НПВП характерен риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск возникновения этих реакций может возрастать с дозой и длительностью приема препарата. Относительное увеличение этого риска у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, такое же, как у пациентов, у которых нет сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения. Однако абсолютная частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, о которых известно, что у них имеется сердечно-сосудистое заболевание или факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, может быть выше из-за того, что она у них была выше в исходном состоянии. Чтобы снизить риск возникновения этих реакций, у пациентов, принимающих препарат Целекоксиб-Виал, его следует применять в минимальных эффективных дозах и минимально возможным коротким курсом. 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 (см. раздел «Фармакодинамика»).

Согласно результатам 2 крупных, контролируемых, клинических исследований применения НПВП (селективных ингибиторов ЦОГ-2) для лечения болевого синдрома у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения (см. раздел «Противопоказания»).

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 (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Влияние на желудочно-кишечный тракт*

У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Риск развития этих осложнений при лечении НПВП наиболее высок у пожилых людей, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и пациентов с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта как язва, кровотечение, воспалительные процессы в стадии обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта является одновременное применение с пероральными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота), длительный период терапии НПВП, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах на желудочно-кишечный тракт относились к пожилым и ослабленным пациентам.

#### *Совместное применение с пероральными антикоагулянтами*

При одновременном применении НПВП с пероральными антикоагулянтами повышается риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. Пероральные антикоагулянты включают варфарин, антикоагулянты кумаринового ряда и пероральные антикоагулянты прямого действия (например, апиксабан, дабигатран и ривароксабан). Сообщалось о серьезных (некоторые из них были фатальными) кровотечениях у пациентов, которые получали сопутствующее лечение варфарином или аналогичными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени (международного протромбинового времени (МНО)), то после начала лечения препаратом Целекоксиб-Виал, или изменения его дозы, у пациентов, одновременно получающих терапию пероральными антикоагулянтами, должна контролироваться антикоагулянтная активность и/или МНО (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Задержка жидкости и отеки*

Как и при применении других лекарственных средств, тормозящих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих препарат Целекоксиб-Виал, 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. Целекоксиб следует с осторожностью назначать пациентам с нарушенной сердечной функцией, ранее существовавшими отеками или другими состояниями, предрасполагающими к задержке жидкости или усугубляемыми ею, в том числе пациентам, принимающим диуретики или иным образом подверженным риску гиповолемии.

#### *Влияние на функцию почек*

НПВП, в том числе и целекоксиб, могут оказывать токсическое действие на функцию почек. Было установлено, что целекоксиб не обладает большей токсичностью по сравнению с другими НПВП. Препарат Целекоксиб-Виал следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пожилых пациентов. Функция почек у таких пациентов должна тщательно контролироваться (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Целекоксиб-Виал у пациентов с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целекоксиб-Виал.

#### *Тяжелая почечная недостаточность*

При назначении целекоксиба пациентам с прогрессирующей почечной недостаточностью, следует тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Влияние на функцию печени*

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

В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени и печеночная недостаточность (иногда с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени).

Пациенты с симптомами и/или признаками нарушения функции печени, или те пациенты, у которых выявлено нарушение функции печени лабораторными методами, должны быть под тщательным наблюдением на предмет развития более тяжелых реакций со стороны печени во время лечения препаратом Целекоксиб-Виал.

#### *Анафилактические реакции*

При приеме препарата Целекоксиб-Виал были зарегистрированы случаи анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Серьезные реакции со стороны кожных покровов*

Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, некоторые из них были фатальными. Риск появления таких реакций более высок у пациентов в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев такие реакции начинались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием препарата Целекоксиб-Виал при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков гиперчувствительности.

#### *Терапия глюкокортикостероидами*

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

#### *Угнетение функции изофермента CYP2D6*

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

#### Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Целекоксиб-Виал содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы лопарей или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный лекарственный препарат.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

Целекоксиб-Виал оказывает такое влияние.

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

### **Форма выпуска**

Капсулы 100 мг, 200 мг.

По 10 капсул в блистер ПВХ/алюминиевая фольга; по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

По 60 капсул в контейнер полимерный с навинчиваемой крышкой; по одному контейнеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «ВИАЛ»

Юридический адрес:

109316, Российская Федерация, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571

### **Производитель**

Протекх Биосистемс Пвт. Лтд., Индия

Бхагванпур, Рурки, округ Харидвар, Уттаракханд, Индия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 09.07.2025 № 17084  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «ВИАЛ»

109316, Российская Федерация, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр. 2, этаж 6, офис  
№571

Тел.: +7-495-725-58-17