

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕЛЕКОКСИБ, капсулы 100 мг или 200 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит действующее вещество: целекоксиб – 100 или 200 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат, краситель солнечный закат желтый Е 110 (для капсул дозировкой 100 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы твердые желатиновые, номер 0. Капсулы дозировкой 100 мг – желтого цвета; капсулы дозировкой 200 мг – белого цвета.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета. Допускается наличие уплотнений капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Симптоматическая терапия остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Решение о назначении селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) должно основываться на индивидуальной оценке рисков для каждого пациента (см. разделы 4.3 и 4.4).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Поскольку риски для сердечно-сосудистой системы вследствие приема целекоксиба повышаются с дозой и продолжительностью лечения, следует применять, по возможности, короткие курсы терапии и минимальные эффективные дозы. Следует периодически повторно оценивать потребность пациента в облегчении симптомов и ответ на терапию, особенно у пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Остеоартрит

Обычная рекомендуемая суточная доза составляет 200 мг в 1-2 приема. У некоторых пациентов, в случае недостаточного облегчения симптомов, повышение дозы до 200 мг 2 раза в сутки может повысить эффективность. Если в течение 2 недель терапевтический эффект не возрастает, следует рассмотреть другие варианты лечения.

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 200 мг в 2 приема. В случае необходимости позже эту дозу можно увеличить до 200 мг 2 раза в сутки. Если в течение двух недель терапевтический эффект не возрастает, следует рассмотреть другие варианты лечения.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая суточная доза составляет 200 мг в 1-2 приема. У некоторых пациентов, в случае недостаточного облегчения симптомов, повышение дозы до 400 мг в 1-2 приема может повысить эффективность. Если в течение 2 недель терапевтический эффект не возрастает, следует рассмотреть другие варианты лечения.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 400 мг для всех показаний.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Как и у взрослых пациентов молодого возраста, начинать лечение следует с дозы 200 мг в сутки. В случае необходимости позже эту дозу можно увеличить до 200 мг 2 раза в сутки. С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам пожилого возраста с массой тела менее 50 кг (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с диагностированным умеренным нарушением функции печени и уровнем альбумина в сыворотке крови 25-35 г/л лечение следует начинать с половины рекомендованной дозы. Опыт применения такими пациентами ограничивается применением у пациентов с циррозом печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Опыт применения целекоксиба пациентами с легким или умеренно выраженным нарушением функции почек ограничен, поэтому лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с пониженным метаболизмом CYP2C9

Целекоксиб следует с осторожностью применять пациентам с известным или ожидаемым снижением активности CYP2C9, основанным на определении генотипа или предыдущем анамнезе/опыте применения других субстратов CYP2C9, поскольку существует риск развития побочных эффектов, зависящих от дозы. У таких пациентов в начале лечения нужно применять половину минимальной рекомендованной дозы (см. раздел 5.2).

Дети

Целекоксиб не показан к применению у детей.

Способ применения

Капсулы целекоксиба можно применять независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к целекоксибу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- повышенная чувствительность к сульфаниламидам;
- активная пептическая язва или кровотечение желудочно-кишечного тракта;
- астма, острый ринит, носовые полипы, ангионевротический отек, крапивница или другие аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или НПВС, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в анамнезе;
- беременность, период лактации (см. разделы 4.6 и 5.3);
- применение женщинами репродуктивного возраста, не использующими эффективный метод контрацепции (см. разделы 4.6 и 5.3);
- нарушение функции печени тяжелой степени (уровень альбумина в сыворотке крови <25 г/л или оценка по шкале Чайлд-Пью >10);
- нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- воспалительные заболевания кишечника;
- застойная сердечная недостаточность (класс II-IV по критериям NYHA);
- диагностированные ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на желудочно-кишечный тракт

У пациентов, которые применяли целекоксиб, наблюдались осложнения со стороны верхних и нижних отделов пищеварительного тракта (перфорации, язвы или кровотечения), в некоторых случаях с летальным исходом. Рекомендовано с осторожностью применять препарат пациентам с наибольшим риском развития осложнений со стороны пищеварительного тракта (ПТ) при лечении НПВС: пациентам пожилого возраста, пациентам, которые одновременно принимают любое другое НПВС или ацетилсалициловую кислоту, или глюкокортикоиды, пациентам, употребляющим алкоголь, или пациентам с заболеваниями ПТ в анамнезе, такими как язва и желудочно-кишечное кровотечение.

Существует дальнейший рост риска возникновения побочных эффектов целекоксиба со стороны ПТ (язва ПТ или другие осложнения со стороны ПТ) при одновременном применении целекоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже в низких дозах).

В длительных клинических исследованиях значимое различие в безопасности для ПТ между селективными ингибиторами ЦОГ-2 и ацетилсалициловой кислотой, по сравнению с другими НПВС и ацетилсалициловой кислотой, не доказано (см. раздел 5.1).

Одновременный прием с НПВС

Следует избегать одновременного применения целекоксиба и НПВС неаспиринового ряда.

Кардиоваскулярные явления

В длительных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами, получавших целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2 раза в сутки, наблюдалось большее количество тяжелых кардиоваскулярных явлений, преимущественно инфаркта миокарда, по сравнению с плацебо (см. раздел 5.1).

Поскольку риски для сердечно-сосудистой системы вследствие приема целекоксиба повышаются с дозой и продолжительностью лечения, следует применять, по возможности, короткие курсы терапии и минимальные эффективные дозы. Следует периодически повторно оценивать потребность пациента в облегчении симптомов и ответ на терапию, особенно у пациентов с остеоартритом (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8 и 5.1).

Пациентам с наличием значительных факторов риска развития кардиоваскулярных явлений (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом и курильщикам) назначать целекоксиб следует только после тщательной оценки (см. раздел 5.1).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не заменяют ацетилсалициловую кислоту в профилактике кардиоваскулярных тромбозомболических заболеваний, поскольку они не имеют антиагрегантных свойств. Поэтому не следует прекращать антиагрегантную терапию (см. раздел 5.1).

Задержка жидкости в организме и отеки

Как и при применении других препаратов, способных подавлять синтез простагландинов, у больных, принимающих целекоксиб, наблюдались задержка жидкости в организме и отеки. Поэтому целекоксиб следует применять с осторожностью пациентам, имеющим в анамнезе сердечную недостаточность, дисфункцию левого желудочка или артериальную гипертензию (АГ), а также пациентам с существующими отеками по любой другой причине, поскольку ингибирование простагландинов может привести к ухудшению функции почек и

задержке жидкости. Также необходимо с осторожностью назначать лечение пациентам, которые принимают диуретики или имеют другие причины для развития гиповолемии.

Гипертензия

Как и все НПВС, целекоксиб может приводить к развитию артериальной гипертензии или ухудшению течения уже существующей АГ, а также способствовать росту частоты возникновения кардиоваскулярных осложнений. Следует тщательно контролировать артериальное давление в начале применения целекоксиба и в течение всего курса лечения.

Нарушение функции почек или печени

Нарушение функции почек или печени и, особенно, нарушения функции сердца с большой вероятностью могут развиваться у пациентов пожилого возраста, поэтому во время лечения целекоксибом они должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Целекоксиб, как и другие НПВС, может оказывать токсическое влияние на почки. В клинических исследованиях с применением целекоксиба было продемонстрировано, что этот препарат влиял на почки таким же образом, как и НПВС сравнения. Пациенты с нарушенной функцией почек, сердечной недостаточностью, дисфункцией печени, пациенты пожилого возраста относятся к группе повышенного риска развития почечной токсичности (см. раздел 4.5). Состояние пациента во время лечения целекоксибом следует постоянно контролировать.

При приеме целекоксиба сообщалось о развитии тяжелых реакций со стороны печени, включая фульминантный гепатит (в некоторых случаях – с летальным исходом), некроз печени и печеночную недостаточность (в некоторых случаях – с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). В случаях, когда было указано время появления реакций, большинство тяжелых побочных реакций со стороны печени развивались в течение 1 месяца после начала терапии целекоксибом (см. раздел 4.8).

Если во время лечения у пациента ухудшится функция любой системы органов, указанной выше, следует провести соответствующие мероприятия и рассмотреть возможность прекращения лечения целекоксибом.

Ингибирование CYP2D6

Целекоксиб подавляет CYP2D6. Хотя целекоксиб не является мощным ингибитором этого фермента, может потребоваться снижение дозы индивидуально-титруемого препарата, который метаболизируется с помощью CYP2D6 (см. раздел 4.5).

CYP2C9 медленные метаболитаторы

Следует с осторожностью применять у пациентов со слабым метаболизмом CYP2C9 (см. раздел 5.2).

Кожные и системные реакции гиперчувствительности

Очень редко при применении целекоксиба сообщалось о серьезных реакциях со стороны кожи (некоторых – с летальным исходом), включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). Наибольший риск развития этих реакций грозит пациентам на начальном этапе лечения: большинство таких случаев отмечали на протяжении первого месяца терапии. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности (анафилактического шока, ангионевротического отека, кожной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома), или синдрома гиперчувствительности) у пациентов, получавших целекоксиб (см. раздел 4.8). Наибольший риск появления серьезных кожных реакций или реакций гиперчувствительности отмечается у пациентов с аллергией на сульфаниламиды или аллергическими реакциями на любой другой препарат в анамнезе (см. раздел 4.3). Целекоксиб следует отменить при первых проявлениях высыпаний на коже, слизистых оболочках или других проявлениях повышенной чувствительности.

Общие

Целекоксиб может маскировать лихорадку и другие признаки воспаления.

Применение пероральных антикоагулянтов

У пациентов, которые одновременно применяют варфарин, наблюдались случаи серьезного кровотечения. Сообщалось об увеличении протромбинового времени (МНО) при одновременном приеме. Следовательно, данный показатель следует тщательно контролировать у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты варфаринового/кумаринового типа, особенно в начале терапии целекоксибом или при изменении дозы (см. раздел 4.5). Одновременный прием антикоагулянтов с НПВС может увеличить риск кровотечений. Следует с осторожностью назначать комбинированное лечение целекоксибом и варфарином или другими антикоагулянтами для перорального применения, включая новые (например, апиксабан, дабигатран и ривароксабан).

Вспомогательные вещества

Целекоксиб содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Капсулы дозировкой 100 мг содержат в составе краситель солнечный закат желтый Е 110, который может вызывать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Антикоагулянты

У пациентов, которые получают варфарин или другие антикоагулянты, антикоагулянтную активность следует контролировать особенно тщательно в течение первых дней применения целекоксиба или при изменении его дозы, поскольку у этих пациентов повышен риск возникновения кровотечения. Поэтому у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, следует часто проверять протромбиновое время и МНО, в частности, в течение первых дней применения целекоксиба или при изменении его дозы (см. раздел 4.4). Сообщалось о кровотечениях (иногда летальных) в связи с увеличением протромбинового времени, преимущественно у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов, одновременно принимающих целекоксиб и варфарин.

Гипотензивные средства

НПВС способны уменьшать эффект гипотензивных средств, включая ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики и бета-блокаторы. В случае НПВС риск возникновения острой почечной недостаточности, обычно обратимой, может повышаться у некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с дегидратацией или у пациентов пожилого возраста), когда ингибиторы АПФ, антагонисты рецептора ангиотензина II и/или диуретики назначаются в комбинации с НПВС, включая целекоксиб (см. раздел 4.4). Поэтому такую комбинированную терапию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациентам следует проводить адекватную гидратацию. После начала сопутствующей терапии, а затем периодически, необходимо контролировать функцию почек.

В течение клинического исследования продолжительностью 28 дней с участием пациентов с артериальной гипертензией I и II стадии, которая контролируется с помощью лизиноприла, прием целекоксиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки не приводил к клинически значимому повышению среднего суточного показателя диастолического или систолического давления при сравнении с плацебо, что определялось в течение

суточного амбулаторного мониторинга артериального давления. Среди пациентов, получавших целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки, 48% были расценены как невосприимчивые к лизиноприлу на завершающем визите (что определялось как диастолическое давление, измеренное с помощью манжеты, >90 мм рт. ст. или повышение диастолического давления, измеренного с помощью манжеты, на $>10\%$ по сравнению с исходным уровнем). В группе плацебо таких пациентов было 27%, и эта разница была статистически значимой.

Циклоспорин и такролимус

Сопутствующий прием НПВС и циклоспорина или такролимуса усиливает нефротоксический эффект последних. При комбинированном применении целекоксиба и любого из этих препаратов следует контролировать функцию почек.

Ацетилсалициловая кислота

Целекоксиб можно применять с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, но он не заменяет ее в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Как и при применении других НПВС, по результатам клинических исследований отмечался повышенный риск образования язв пищеварительного тракта или других желудочно-кишечных осложнений при одновременном применении низких доз ацетилсалициловой кислоты по сравнению с монотерапией целекоксибом (см. раздел 5.1).

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние целекоксиба на другие препараты

Ингибирование CYP2D6

Целекоксиб является ингибитором CYP2D6. При одновременном применении целекоксиба могут повышаться плазменные концентрации препаратов, которые являются субстратами этого фермента. Примерами препаратов, метаболизирующихся с помощью CYP2D6, являются антидепрессанты (трициклические и ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептики, антиаритмические средства и т.п. В начале лечения целекоксибом, при повышении дозы или прекращении лечения может потребоваться снижение дозы субстратов CYP2D6, которые титруются индивидуально. Одновременный прием целекоксиба 200 мг два раза в день приводил к 2,6-кратному и 1,5-кратному увеличению концентрации декстрометорфана и метопролола (субстратов CYP2D6) в плазме соответственно. Это увеличение связано с ингибированием субстрата CYP2D6 целекоксибом.

Ингибирование CYP2C19

Исследования *in vitro* обнаружили потенциал целекоксиба подавлять метаболизм, катализируемый CYP2C19. Клиническое значение этих данных *in vitro* неизвестно. Среди примеров препаратов, метаболизм которых происходит с помощью CYP2C19, – диазепам, циталопрам и имипрамин.

Метотрексат

У пациентов с ревматоидным артритом целекоксиб не имел статистически значимого влияния на фармакокинетику (плазменный и почечный клиренс) метотрексата (в дозе для лечения ревматических заболеваний). Однако при комбинированном применении следует проводить надлежащий мониторинг токсичности, связанной с применением метотрексата.

Литий

У здоровых добровольцев одновременное применение целекоксиба 200 мг 2 раза в сутки и лития 450 мг 2 раза в сутки приводило к повышению значения максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) лития в среднем на 16%, а значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 18%. Поэтому в начале применения целекоксиба или при его отмене, следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов, получающих препараты лития.

Пероральные контрацептивы

В исследовании взаимодействия целекоксиб не проявлял клинически значимого влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов (норэтистерона 1 мг/этинилэстрадиола 35 мкг).

Глибенкламид/толбутамид

Целекоксіб не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику толбутамида (субстрата CYP2C9) или глибенкламида.

Влияние других препаратов на целекоксиб

CYP2C9 медленные метаболизаторы

У пациентов со слабым метаболизмом CYP2C9 и повышенной системной экспозицией целекоксиба сопутствующее лечение ингибиторами CYP2C9 может привести к дальнейшему повышению экспозиции целекоксиба. Пациентам со слабым метаболизмом CYP2C9 не следует назначать подобные комбинации (см. разделы 4.2 и 5.2).

Ингибиторы и индукторы CYP2C9

Поскольку метаболизм целекоксиба происходит, главным образом, с помощью CYP2C9, пациентам, которые получают флуконазол, следует назначать половину рекомендованной дозы. Одновременное применение однократной дозы целекоксиба 200 мг и флуконазола 200 мг 1 раз в сутки, сильнодействующего ингибитора CYP2C9, приводило к повышению значения C_{max} целекоксиба в среднем на 60%, а значение AUC – на 130%. Одновременное применение индукторов CYP2C9, таких как рифампицин, карбамазепин и барбитураты, может снизить плазменные концентрации целекоксиба.

Кетоконазол и антацидные средства

Воздействия кетоконазола или антацидных средств на фармакокинетику целекоксиба не наблюдалось.

Детская популяция

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных (крысы и кролики) показали репродуктивную токсичность, включая пороки развития (см. разделы 4.3 и 5.3). Ингибирование синтеза простагландинов может отрицательно повлиять на беременность. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного аборта после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Потенциальный риск для человека в период беременности неизвестен, но исключать его нельзя. Целекоксіб, как и другие препараты, которые ингибируют синтез простагландинов, может угнетать сократительную активность матки и вызывать преждевременное закрытие артериального протока у плода в последнем триместре беременности.

Начиная с 20-ой недели беременности НПВС, включая целекоксиб, могут вызывать почечную дисфункцию плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или олигогидрамниону в тяжелых случаях. Такие эффекты могут возникать вскоре после начала лечения и обычно являются обратимыми.

В период между 20-ой и 30-ой неделями беременности НПВП следует назначать только при наличии обоснованной необходимости, при этом прием необходимо ограничить минимальной эффективной дозой в течение кратчайшего периода времени.

Следует рассмотреть возможность проведения ультразвукового исследования околоплодных вод при применении НПВП более 48 часов.

Целекоксіб противопоказан при беременности и женщинам, планиующим беременность (см. разделы 4.3 и 4.4). Если женщина забеременеет во время лечения,

прием целекоксиба следует прекратить.

Период лактации

Целекоксиб выделяется с молоком у лактирующих крыс в концентрациях, аналогичных концентрациям в плазме. При применении целекоксиба небольшим количеством женщин в период кормления грудью было обнаружено, что проникновение целекоксиба в грудное молоко является очень низким. Женщинам, которые применяют целекоксиб, следует прекратить кормление грудью.

Фертильность

Учитывая механизм действия, использование НПВС, включая целекоксиб, может отсрочить или предотвратить разрыв фолликулов яичника, что связано с обратимым бесплодием у некоторых женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты, которые при применении целекоксиба испытывают головокружение, вертиго или сонливость, должны воздерживаться от управления автотранспортом или работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции указаны по классу системы органов и по частоте развития, и отражают данные, полученные из следующих источников.

- Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом с частотой более 0,01% и чаще, чем при применении плацебо, в течение 12 контролируемых (плацебо или активный препарат сравнения) клинических исследований продолжительностью до 12 недель при назначении целекоксиба в дозах 100-800 мг. В дополнительных исследованиях с применением неселективных НПВС (препаратов сравнения) примерно 7400 пациентов с артритом получали лечение целекоксибом в дозах до 800 мг, включая примерно 2300 пациентов, леченных в течение 1 года или дольше. Нежелательные реакции, которые наблюдались при приеме целекоксиба в этих дополнительных исследованиях, были аналогичны тем, которые имели место у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом и указаны ниже.
- Нежелательные реакции, о развитии которых сообщалось чаще, чем при применении плацебо, у пациентов, получавших целекоксиб в дозе 400 мг в сутки, в долгосрочных исследованиях профилактики образования полипов продолжительностью до 3 лет (исследования профилактики аденомы с целекоксибом (APC) и профилактики колоректальных спорадических аденоматозных полипов (PreSAP); см. раздел 5.1, Безопасность сердечно-сосудистой системы – долгосрочные исследования с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами).
- Нежелательные реакции, полученные в течение постмаркетингового наблюдения как спонтанные сообщения в течение периода, когда, по оценке, более 70 млн человек принимали целекоксиб (в разных дозах, в течение различных периодов времени и по разным показаниям). Несмотря на то, что они были зафиксированы в течение постмаркетингового наблюдения, для оценки частоты были использованы данные испытаний. Частоты основаны на кумулятивном мета-анализе с объединением испытаний и представляют воздействие на 38102 пациента.

Частота возникновения классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Класс систем органов	Нежелательные реакции ^{1,2}
Инфекционные и паразитарные заболевания	
часто	синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
нечасто	анемия
редко	лейкопения, тромбоцитопения
частота неизвестна	панцитопения ⁴
Нарушения со стороны иммунной системы	
часто	гиперчувствительность
частота неизвестна	анафилактический шок ⁴ , анафилаксия ⁴
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
нечасто	гиперкалиемия
Нарушения психики	
часто	бессонница
нечасто	тревога, депрессия, усталость
редко	спутанность сознания, галлюцинации ⁴
Нарушения со стороны нервной системы	
часто	головокружение, головная боль ⁴
нечасто	парестезии, сонливость, церебральный инфаркт ¹
редко	атаксия, изменение вкусовых ощущений
частота неизвестна	внутричерепное кровоизлияние (включая с летальным исходом) ⁴ , асептический менингит ⁴ , эпилепсия (включая ухудшение состояния при эпилепсии) ⁴ , агевзия ⁴ , аносмия ⁴
Нарушения со стороны органа зрения	
нечасто	нечеткость зрения, конъюнктивит ⁴
редко	кровоизлияние в глаз ⁴
частота неизвестна	окклюзия артерий или вен сетчатки ⁴
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
нечасто	звон в ушах, гипоакузия ¹
Нарушения со стороны сердца	
часто	инфаркт миокарда ¹
нечасто	сердечная недостаточность, сердцебиение, тахикардия
редко	аритмия ⁴
Нарушения со стороны сосудов	
очень часто	артериальная гипертензия ¹ (включая ухудшение течения артериальной гипертензии)
редко	легочная эмболия ⁴ , гиперемия ⁴
очень редко	васкулит ⁴
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
часто	ринит, кашель, диспноэ ¹
нечасто	бронхоспазм ⁴
редко	пневмония ⁴
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
часто	тошнота ⁴ , боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота ¹ , дисфагия ¹
нечасто	запор, гастрит, стоматит, воспалительные заболевания ЖКТ

	(включая ухудшение течения воспалительного заболевания ЖКТ), отрыжка
редко	желудочно-кишечное кровотечение ⁴ , язва двенадцатиперстной кишки, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, перфорация кишечника, воспаление пищевода, мелена, панкреатит, колит ⁴
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
нечасто	нарушение функции печени, повышение активности печеночных ферментов (включая повышение АСТ и АЛТ)
редко	гепатит
очень редко	печеночная недостаточность ⁴ (в некоторых случаях с летальным исходом или с необходимостью трансплантации печени), фульминантный гепатит ⁴ (в некоторых случаях с летальным исходом), некроз печени ⁴ , холестаза ⁴ , холестатический гепатит ⁴ , желтуха ⁴
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
часто	сыпь, зуд (включая генерализованный)
нечасто	крапивница, экхимозы ⁴
редко	ангионевротический отек ⁴ , алоpecia, фотосенсибилизация
очень редко	эксфолиативный дерматит ⁴ , мультиформная эритема ⁴ , синдром Стивенса-Джонсона ⁴ , токсический эпидермальный некролиз ⁴ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) ⁴ , острый генерализованный экзантематозный пустулез ⁴ , буллезные высыпания ⁴
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
часто	артралгия ⁴
нечасто	мышечные судороги (судороги ног)
очень редко	миозит ⁴
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
нечасто	повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины крови
редко	острая почечная недостаточность ⁴ , гипонатриемия ⁴
очень редко	тубулоинтерстициальный нефрит ⁴ , нефротический синдром ⁴ , минимальный гломерулонефрит ⁴
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
редко	нарушение менструального цикла ⁴
частота неизвестна	женское бесплодие (снижение фертильности) ³
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
часто	гриппоподобные симптомы, периферический отек/задержка жидкости
нечасто	отек лица, боль в груди
Травмы, отравления и осложнения	
часто	травмы (случайные травмы)

1 Нежелательные явления, которые имели место во время исследований профилактики образования полипов с участием пациентов, получавших целекоксиб в дозе 400 мг в сутки в двух клинических исследованиях продолжительностью до 3 лет (APC и PreSAP). По исследованиям профилактики образования полипов выше перечислены только те нежелательные явления, которые ранее отмечались в течение постмаркетингового наблюдения или развивались гораздо чаще, чем в исследованиях артрита.

2 Кроме того, в ходе исследований профилактики образования полипов имели место следующие ранее неизвестные нежелательные явления, которые развивались у пациентов, получавших целекоксиб в дозе 400 мг в сутки в двух клинических исследованиях продолжительностью до 3 лет (APC и PreSAP).

Часто: стенокардия, синдром раздраженного кишечника, нефролитиаз, повышение уровня креатинина в крови, доброкачественная гиперплазия простаты, увеличение массы тела.

Нечасто: инфекции, вызванные *Helicobacter*, опоясывающий лишай, рожа, бронхопневмония, лабиринтит, инфекция десен, липома, плавающее помутнение стекловидного тела, конъюнктивальные геморрагии, тромбоз глубоких вен, дисфония, геморроидальное кровотечение, частая дефекация, язвы ротовой полости, аллергический дерматит, ганглионит, никтурия, влагалищное кровотечение, болезненность молочных желез, перелом нижней конечности, повышение уровня натрия в крови.

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

4 Частоты основаны на кумулятивном мета-анализе с объединением испытаний и представляют воздействие на 38102 пациентов.

В окончательных результатах исследований APC и PreSAP с участием пациентов, получавших целекоксиб в дозе 400 мг в сутки в течение периода до 3 лет (общие данные), коэффициент превышения в сравнении с плацебо для инфаркта миокарда составил 7,6 явлений на 1000 пациентов (нечасто), а для инсульта (тип не уточнен) коэффициента превышения не было.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Клинический опыт относительно передозировки отсутствует. У здоровых добровольцев назначение разовой дозы до 1200 мг или применение многократных доз до 1200 мг дважды в сутки в течение 9 дней не приводило к клинически значимым нежелательным эффектам.

При подозрении на передозировку необходимо обеспечить проведение соответствующей поддерживающей терапии (например, удаление содержимого желудка, клиническое обследование и, если необходимо, назначение симптоматического лечения). Предположительно диализ не является эффективным методом выведения целекоксиба из крови из-за высокой степени связывания с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Коксибы.

Код АТС: M01AH01.

Механизм действия

Целекоксиб является пероральным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в клиническом диапазоне дозирования (200-400 мг в сутки). У здоровых добровольцев в этом диапазоне дозирования не наблюдалось статистически значимого

угнетения ЦОГ-1 (которое оценивалось как угнетение *ex vivo* образования тромбосана B_2 [TxB_2]).

Фармакодинамические эффекты

Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Были обнаружены две ее изоформы, ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2 является изоформой фермента, которая индуцируется стимулами воспаления, и является главным фактором синтеза простаноидных медиаторов боли, воспаления и лихорадки. ЦОГ-2 также задействована в процессе овуляции, имплантации и закрытия артериального протока, регуляции функции почек и функций центральной нервной системы (ощущение боли и когнитивная функция). Также она может играть роль в заживлении язв. ЦОГ-2 была обнаружена в тканях вокруг язв желудка у человека, но ее значение для заживления язв не установлено.

Различия в антитромбоцитарной активности между некоторыми НПВС, ингибирующих ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническое значение для пациентов с риском возникновения тромбоэмболических реакций. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают образование системного (и поэтому, вероятно, эндотелиального) простагличина, не влияя на тромбоцитарный тромбосан.

Целекоксиб является пиразолом с замещенным диариллом, химически подобным другим неариламиновым сульфонамидам (например, тиазиды, фуросемид), но отличается от ариламиновых сульфонамидов (например, сульфаметоксазола и других сульфонамидных антибиотиков).

После введения высоких доз целекоксиба наблюдалось дозозависимое влияние на образование TxB_2 . Однако у здоровых пациентов в небольших исследованиях применение многократных доз 600 мг 2 раза в сутки (в три раза больше максимальной рекомендованной дозы) целекоксиб не влиял на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Для подтверждения эффективности и безопасности препарата при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита было проведено несколько исследований.

Применение целекоксиба для лечения воспаления и боли при остеоартрите колена и тазобедренного сустава оценивалось примерно у 4200 пациентов в исследованиях, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата, продолжительностью до 12 недель. Препарат также оценивался для лечения воспаления и боли при ревматоидном артрите примерно у 2100 пациентов в исследованиях, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата, до 24 недель. Суточные дозы целекоксиба 200-400 мг обеспечивали обезболивание в течение 24 часов с момента приема препарата. Целекоксиб оценивался для симптоматического лечения анкилозирующего спондилита у 896 пациентов в исследованиях, контролируемых с помощью плацебо и активного препарата, продолжительностью до 12 недель. Целекоксиб в дозе 100 мг 2 раза в сутки, 200 мг в сутки, 200 мг 2 раза в сутки и 400 мг в сутки в этих исследованиях продемонстрировал значительное облегчение боли, снижение общей активности заболевания и улучшение функционирования при анкилозирующем спондилите.

Было проведено 5 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, в которых предусматривалось проведение эндоскопического обследования верхних отделов ПТ, с участием примерно 4500 пациентов, у которых на начальном этапе язв не было (целекоксиб назначали в дозах 50-400 мг 2 раза в сутки). В эндоскопических исследованиях продолжительностью 12 недель целекоксиб (в дозах 100-800 мг в сутки) представлял значительно меньший риск образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с напроксеном (1000 мг в сутки) и

ибупрофеном (2400 мг в сутки). Эти данные не согласовывались при сравнении с диклофенаком (150 мг в сутки). В двух исследованиях процент пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, выявленных с помощью эндоскопии, существенно не отличался у пациентов, получавших плацебо и целекоксиб в дозе 200 мг и 400 мг 2 раза в сутки.

В проспективном длительном исследовании безопасности отдаленных результатов (продолжительностью от 6 до 15 месяцев) 5800 пациентов с остеоартритом и 2200 пациентов с ревматоидным артритом получали целекоксиб в дозе 400 мг 2 раза в сутки (в 4 и 2 раза больше дозы, рекомендуемой при остеоартрите и ревматоидном артрите), ибупрофен 800 мг 3 раза в сутки или диклофенак 75 мг 2 раза в сутки (терапевтические дозы для обоих препаратов). 22% участников принимали сопутствующие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (325 мг в сутки), главным образом, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Относительно основной конечной точки осложненной язвы (которая определялась как желудочно-кишечное кровотечение, перфорация или обструкция), целекоксиб почти не отличался от ибупрофена или диклофенака. Также для объединенной группы, принимавшей НПВС, статистически значимой разницы для осложненных язв не было (относительный риск 0,77, ДИ 95% 0,41-1,46, исходя из всей продолжительности исследования). Для комбинированной конечной точки, частота возникновения осложненной и симптоматической язвы была значительно ниже в группе, получавшей целекоксиб, по сравнению с группой, получавшей НПВС (относительный риск 0,66, ДИ 95% 0,45-0,97), но не между целекоксибом и диклофенаком. У пациентов, получавших целекоксиб и сопутствующие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, в 4 раза чаще развивались осложненные язвы по сравнению с теми, которые принимали только целекоксиб. Частота появления клинически значимого снижения уровня гемоглобина (>2 г/дл), подтвержденного повторными анализами, была значительно ниже у пациентов, получавших целекоксиб, по сравнению с группой, получавшей НПВС (относительный риск 0,29, ДИ 95% 0,17-0,48). Значительно ниже частота возникновения этого явления при приеме целекоксиба сохранялась как при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты, так и без нее.

В проспективном рандомизированном исследовании безопасности продолжительностью 24 недели с участием пациентов в возрасте 60 лет или с наличием в анамнезе язв желудка и двенадцатиперстной кишки (пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, исключали) процент пациентов со снижением уровня гемоглобина (2 г/л) и/или гематокрита (10%) вследствие подтвержденных или возможных нарушений со стороны пищеварительного тракта был ниже у пациентов, получавших целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки ($N=2238$) по сравнению с пациентами, которые получали диклофенак SR в дозе 75 мг 2 раза в сутки плюс омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки ($N=2246$) (0,2% по сравнению с 1,1% для этиологии, связанной с нарушениями со стороны пищеварительного тракта, $p=0,004$; 0,4% по сравнению с 2,4% для возможной этиологии, связанной с нарушениями со стороны пищеварительного тракта, $p=0,0001$). Частота клинических проявлений осложнений со стороны пищеварительного тракта, таких как перфорация, обструкция или кровотечение, было очень низкой, причем различий между группами лечения не было (4-5 на группу).

Кардиоваскулярная безопасность – долгосрочные исследования с участием пациентов со спорадическими аденоматозными полипами

Были проведены два исследования применения целекоксиба, в которых принимали участие пациенты со спорадическими аденоматозными полипами. В одном из исследований (исследование APC) было зафиксировано дозозависимое повышение комбинированной конечной точки – кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда

или инсульта (подтвержденные) при приеме целекоксиба по сравнению с плацебо в течение 3 лет лечения.

В другом исследовании (исследование PreSAP) не было отмечено статистически значимого повышения риска появления той самой комбинированной конечной точки.

В исследовании APC относительные риски по сравнению с плацебо для комбинированной конечной точки (подтвержденной) – кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда или инсульта – составляли 3,4 (ДИ 95% 1,4-8,5) при применении 400 мг целекоксиба дважды в сутки и 2,8 (ДИ 95% 1,1-7,2) при применении 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки. Кумулятивные уровни для этой комбинированной конечной точки в течение периода более 3 лет составляли 3,0% (20/671 пациентов) и 2,5% (17/685 пациентов), соответственно, по сравнению с 0,9% (6/679 пациентов) для плацебо. Повышение значений для обеих групп, принимавших целекоксиб, по сравнению с плацебо были, главным образом, обусловлены инфарктом миокарда.

В исследовании PreSAP относительный риск по сравнению с плацебо для той же комбинированной конечной точки (подтвержденной) равен 1,2 (ДИ 95% 0,6-2,4) при применении 400 мг целекоксиба 1 раз в сутки по сравнению с плацебо. Кумулятивные уровни для этой комбинированной конечной точки в течение периода более 3 лет составляли 2,3% (21/933 пациенты) и 1,9% (12/628 пациенты), соответственно. Частота инфаркта миокарда (подтверждена) составляла 1,0% (9/933 пациента) при применении 400 мг целекоксиба 1 раз в сутки и 0,6% (4/628 пациента) при применении плацебо.

Данные, полученные в результате длительного исследования профилактики болезни Альцгеймера (ADAPT), не показали повышения кардиоваскулярного риска при приеме 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки по сравнению с плацебо. Относительный риск, по сравнению с плацебо, для аналогичной комбинированной точки (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда или инсульт) составил 1,14 (ДИ 95% 0,61-2,12) при приеме 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки. Частота инфаркта миокарда составила 1,1% (8/717 пациента) при приеме 200 мг целекоксиба 2 раза в сутки и 1,2% (13/1070 пациентов) при применении плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Целекоксиб хорошо всасывается, концентрация в плазме крови достигает максимального уровня примерно через 2-3 часа. Прием с пищей (с высоким содержанием жиров) задерживает всасывание примерно на 1 час, что приводит к T_{max} равному около 4 часов и увеличивает биодоступность примерно на 20%.

У здоровых взрослых добровольцев общее системное воздействие (AUC) целекоксиба было эквивалентным при приеме неповрежденной капсулы и при приеме содержимого капсулы с яблочным пюре. Не было никаких существенных изменений в C_{max} , T_{max} или $T_{1/2}$ после приема содержимого капсулы, смешанного с яблочным пюре.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 97% при терапевтической плазменной концентрации, и препарат практически не связывается с эритроцитами.

Метаболизм

Целекоксиб метаболизируется при участии цитохрома P450 2C9. Три его метаболита, обнаруженные в плазме крови человека (первичный спирт, соответствующая карбоновая кислота и конъюгат глюкуронида), являются неактивными по ингибированию ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Активность цитохрома P450 2C9 снижена у лиц с генетическим полиморфизмом, что приводит к снижению активности этого фермента, например, у лиц с гомозиготным полиморфизмом фермента CYP2C9*3.

В фармакокинетическом исследовании применения 200 мг целекоксиба 1 раз в сутки у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3 медиана C_{max} и AUC_{0-24} целекоксиба на 7 день почти в 4 и в 7 раз больше у пациентов с генотипом CYP2C9*3/*3 по сравнению с другими генотипами. В трех отдельных исследованиях приема однократных доз, в которых приняли участие всего 5 пациентов с генотипом CYP2C9*3/*3, значение AUC_{0-24} однократной дозы почти в 3 раза превышало этот показатель у пациентов с нормальным метаболизмом. Установлено, что гомозигота *3/*3 генотипа встречается с частотой 0,3-1,0% среди различных этнических групп.

Применение целекоксиба у пациентов с известной или ожидаемой сниженной активностью CYP2C9, основанное на предыдущем анамнезе/опыте применения других субстратов CYP2C9, нужно проводить с осторожностью (см. раздел 4.2).

Клинически значимых различий фармакокинетических параметров целекоксиба у пациентов пожилого возраста, принадлежащих к афроамериканцам, и пациентов европеоидной расы обнаружено не было.

Плазменные концентрации целекоксиба почти на 100% повышаются у женщин пожилого возраста (>65 лет).

По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, у пациентов с легким нарушением функции печени значение C_{max} целекоксиба повышается, в среднем, на 53%, а значение AUC – на 26%. У пациентов с умеренным нарушением функции печени эти показатели составляют 41% и 146%, соответственно. Метаболическая способность у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции печени лучше коррелировала с их показателями альбумина. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (с уровнем альбумина в сыворотке крови 25-35 г/л), лечение следует начинать с половины рекомендованной дозы. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л) не участвовали в исследованиях, поэтому этой группе пациентов целекоксиб противопоказан.

Опыт применения целекоксиба у пациентов с нарушением функции почек незначительный. Фармакокинетика целекоксиба не исследовалась у пациентов с нарушением функции почек, но маловероятно, чтобы она существенно изменялась. Таким образом, при лечении пациентов с нарушением функции почек следует проявлять осторожность. Применение препарата при тяжелом нарушении функции почек противопоказано.

Выведение

Выводится целекоксиб, главным образом, посредством метаболизма. В неизменном виде с мочой выделяется менее 1% дозы. Индивидуальная вариабельность параметров экспозиции целекоксиба может отличаться в 10 раз. В терапевтическом диапазоне дозирования целекоксиб демонстрирует независимую от дозы и времени фармакокинетику. Период полувыведения составляет 8-12 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней лечения.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные исследований доклинической безопасности не выявили особых факторов опасности для человека в стандартных исследованиях токсичности повторных доз, мутагенности или канцерогенности, помимо описанных в разделах 4.4, 4.6 и 5.1.

Пероральные дозы целекоксиба ≥ 150 мг/кг/день (AUC_{0-24} приблизительно в 2 раза больше, чем при приеме человеком 200 мг два раза в день), которые на протяжении всего органогенеза давали кроликам, вызывали повышенную частоту дефектов межжелудочковой перегородки (редкое явление) и нарушения развития плода, такие как сращение ребер и сегментов грудины, деформация грудины. Дозозависимое

увеличение диафрагмальных грыж наблюдалось, когда крысам давали целекоксиб перорально в дозах ≥ 30 мг/кг/день (AUC_{0-24} приблизительно в 6 раз больше, чем при приеме человеком 200 мг два раза в день) в течение органогенеза. Это ожидаемые эффекты вследствие ингибирования синтеза простагландинов. У крыс воздействие целекоксиба во время раннего эмбрионального развития приводило к пред- и постимплантационной гибели плода и уменьшало выживаемость эмбриона/плода. Целекоксиб выделяется в молоко у крыс. В перипостнатальном исследовании на крысах была отмечена токсичность для помета. В двухлетнем исследовании токсичности высоких доз у самцов крыс наблюдалось увеличение неадrenalного тромбоза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Повидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия лаурилсульфат, кальция стеарат, лактоза моногидрат.

Состав оболочки капсулы твердой желатиновой:

желатин, титана диоксид, красители: солнечный закат желтый Е 110, хинолиновый желтый Е 104 – для капсул дозировкой 100 мг;

желатин, титана диоксид – для капсул дозировкой 200 мг.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с местными правилами по обращению с лекарственными препаратами.

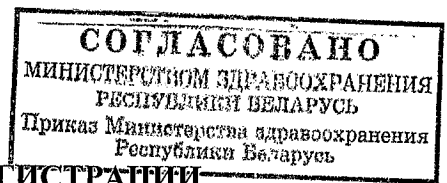
6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com





8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 16 декабря 2009 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА