

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДЕНЕБОЛ
(DENEVOL)

Склад:

діюча речовина: 1 ампула містить рофекоксибу 25 мг;

допоміжні речовини: центбукридину гідрохлорид, вітамін Е, метилкарбогідрат S101, вода для ін'єкції.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТС М01А Н02.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Симптоматичне лікування больового синдрому при остеоартриті;
- купірування гострого болю різного генезу (при остеохондрозі, ревматоїдному артриті, невритах і невралгіях, корінцевому синдромі, люмбаго, міалгії, альгодисменореї, зубного болю, болю після оперативних втручаннях у щелепно-лицевій хірургії, стоматології, ЛОР-практиці, болю при травмах).

Протипоказання.

Рофекоксиб протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до рофекоксибу та інших нестероїдних протизапальних засобів.

Рофекоксиб не слід застосовувати пацієнтам, хворим на астму, особливо, викликану ацетилсаліциловою кислотою.

Препарат не застосовують для лікування онкологічних хворих та пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику з боку серцево-судинної системи (перенесеними інфарктами, інсультами, артеріальною гіпертензією (III ст), прогресуючими клінічними формами атеросклерозу).

Активна пептична виразка або кровотеча шлунково-кишкового тракту, пацієнти з гострим ринітом, поліпами носа, ангіоневротичним набряком, кропив'яркою або іншими алергічними реакціями після прийому ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в анамнезі, жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти і які не застосовують ефективну контрацепцію, порушення функції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну у сироватці крові < 25 г/л або оцінка за шкалою Чайлд-П'ю ≥ 10), пацієнти зі встановленим кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, запальні захворювання кишечника, заспійна серцева недостатність (клас II-IV за критеріями NYHA), діагностована ішемічна хвороба серця, облітеруючі захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання.

Спосіб застосування та дози.

Вводять тільки глибоко внутрішньом'язово (внутрішньовенне введення заборонено). Застосовують 1 раз на добу (інтервал – 24 години).

Рекомендована початкова доза рофекоксибу – 25 мг 1 раз на добу, яка є максимальною рекомендованою денною/добовою дозою, може бути зменшена залежно від інтенсивності больового синдрому та активності запального процесу до 12,5 мг 1 раз на добу.

При остеоартриті початкова доза 12,5 мг, при необхідності – 25 мг.

Розчин для ін'єкцій застосовують для початкового короткого симптоматичного курсу лікування протягом 5 днів. Надалі рекомендовано переходити на таблетки та гель.

При комбінованому застосуванні з іншими лікарськими формами Денеболу (таблетки, гель) сумарна добова доза рофекоксибу не має перевищувати 25 мг на добу.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: у 2 % хворих – артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, набряки нижніх кінцівок, порушення мозкового та коронарного кровообігу, біль за грудиною, внутрішньочерепний крововилив із летальним наслідком, крововилив в око, оклюзія артерій або вен сітківки.

Рідко може виникнути інсульт, інфаркт міокарда, порушення ритму серцевих скорочень (брадикардія, миготлива аритмія, поява передчасного шлуночкового комплексу, тажкардія), гостра серцева недостатність, раптова зупинка серця, емболія легеневої артерії, нестабільна стенокардія, набряк легень.

Алергічні реакції: ангіоневротичний набряк, набряк легень, синдром Стівенса-Джонсона, кропив'янка, висипання (еритематозного типу), свербіж, алергічний риніт, atopічний дерматит, васкуліт, анафілактичний шок, анафілаксія.

З боку шкіри: екхімоз, бульозний висип, ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, фоточутливість.

З боку шлунково-кишкового тракту: у 2 % пацієнтів виникає печія, диспепсія, дискомфорт в епігастральній ділянці, нудота; рідко – афтозний стоматит, укривання виразками шлунка, кишечника; шлунково-кишкова кровотеча. Може виникнути діарея, метеоризм, блювання, дисфагія, запор, відрижка, гастрит, загострення запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, перфорація кишечника, езофагіт, мелена, панкреатит, коліт/загострення коліту.

З боку гепатобіліарної системи: збільшення активності АЛТ, АСТ, іноді – гепатит, печінкова недостатність, некроз печінки.

З боку системи дихання: інфікування верхніх дихальних шляхів, рідше – синусити та бронхіти, грипоподібні симптоми, фарингіт, риніт, кашель, задишка, бронхоспазм.

З боку центральної нервової системи: сонливість, ослаблення швидкості мислення, запаморочення, головний біль, неспокій, депресія. Іноді виникає гіперестезія (парестезія), безсоння, виснаження, втомлюваність, асептичний менінгіт, марення, судоми ніг, тривога, сплутаність свідомості, галюцинації, атаксія, зміна смакових відчуттів, загострення епілепсії, агевзія, аносмія.

З боку органів чуття: може виникнути нечіткість бачення, кон'юнктивіт, отит, дзвін у вухах.

З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини крові, інтерстеціальний нефрит, гіпонатріємія, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку системи кровотворення: у поодиноких випадках виникає агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія.

Інше: іноді – облісіння, артралгія, міозит, порушення менструального циклу, іперкаліємія.

Передозування.

Не було виявлено ознак передозування. Призначення дози 1 раз на добу рофекоксибу 1000 мг здоровим учасникам дослідження та багаторазові дози 250 мг/добу протягом 14 днів не виявили серйозної токсичності.

У разі передозування необхідно застосовувати загальноновизнані заходи підтримки –клінічний контроль та симптоматичне підтримуюче лікування. Рофекоксиб не виділяється з кров'ю при гемодіалізі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

При вагітності протипоказаний. У період лікування слід припинити годування груддю.

Діти.

Не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Відсутні дані щодо застосування рофекоксибу довше 5 діб, що вважається безпечним при лікуванні гострого болю у рекомендованій терапевтичній добовій дозі не більше 25 мг. Збільшення дози вирішується індивідуально, залежно від перебігу захворювання.

Рофекоксиб не призначати пацієнтам з алергічними реакціями на ацетилсаліцилову кислоту в анамнезі.

У пацієнтів, які застосовували ЦОГ-2, спостерігалися ускладнення з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (перфорації, виразки або кровотечі), у деяких випадках з летальним наслідком. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які при застосуванні НПЗП мають найвищий ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ. До такої групи пацієнтів відносяться пацієнти літнього

віку, пацієнти, які одночасно приймають будь-який інший НПЗП або ацетилсаліцилову кислоту, або пацієнти із такими захворюваннями ШКТ як виразка та шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі.

Спостерігається подальше зростання ризику виникнення побічних ефектів інгібіторів ЦОГ-2 з боку ШКТ (виразки або інші ускладнення) при одночасному застосуванні високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 та ацетилсаліцилової кислоти (навіть у низьких дозах). У тривалих клінічних дослідженнях значуща відмінність у безпеці для ШКТ між селективними інгібіторами ЦОГ-2 + ацетилсаліцилова кислота порівняно з НПЗП + ацетилсаліцилова кислота не доведена.

Слід уникати одночасного застосування рофекоксибу та НПЗП, за винятком ацетилсаліцилової кислоти. Препарат не застосовують для лікування онкологічних хворих і хворих підвищеної групи ризику з боку серцево-судинної системи (з перенесеними інфарктами, інсультами, прогресуючими клінічними формами атеросклерозу). Хворим з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю та порушенням мозкового кровообігу препарат слід призначати за умов регулярного контролю протягом усього курсу лікування показників артеріального тиску, роботи серця, стану судин мозку та згортальної системи крові.

Оскільки ризику для серцево-судинної системи внаслідок прийому селективних інгібіторів ЦОГ-2 підвищуються зі збільшенням дози та тривалості лікування, при можливості слід застосувати найкоротші курси терапії та мінімальні ефективні дози. Слід періодично оцінювати потребу пацієнта у полегшенні симптомів та реакцію на терапію, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

Пацієнтам із наявністю значних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курцям) рофекоксиб призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик.

При комбінованій терапії з антикоагулянтами необхідно контролювати протромбіновий час. Не застосовується як засіб профілактики серцево-судинних захворювань. Селективні інгібітори ЦОГ-2 не замінюють ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних тромбоемболічних захворювань, оскільки вони не мають антиагрегантних властивостей. Тому не слід припиняти антиагрегантну терапію. Як і при застосуванні інших препаратів, здатних пригнічувати синтез простагландинів, у пацієнтів, які застосовують рофекоксиб, спостерігалася затримка рідини та набряки. Тому рофекоксиб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають в анамнезі серцеву недостатність, дисфункцію лівого шлуночка або артеріальну гіпертензію, а також пацієнтам з існуючими набряками будь-якої іншої етіології, оскільки інгібування простагландинів може призвести до погіршення функції нирок та затримки рідини. Також слід з обережністю призначати рофекоксиб пацієнтам, які приймають діуретики або мають інші причини для розвитку гіповолемії.

Як і всі НПЗП, рофекоксиб може призводити до розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) чи погіршення перебігу вже існуючої АГ, а також сприяти зростанню частоти виникнення серцево-судинних ускладнень. Слід ретельно контролювати артеріальний тиск на початку застосування рофекоксибу та протягом усього курсу лікування.

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

Рофекоксиб, як і інші НПЗП, може токсично впливати на нирки. Пацієнти з порушеною функцією нирок, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки та пацієнти літнього віку належать до групи підвищеного ризику розвитку ниркової токсичності. Під час застосування рофекоксибу стан таких пацієнтів слід постійно контролювати.

У пацієнтів з підвищеним ризиком порушення ниркової перфузії застосування рофекоксибу, який інгібує синтез простагландинів, може призвести до зменшення ниркового кровотоку і погіршення функції нирок. Найбільша ймовірність такої дії спостерігається у пацієнтів з наявністю в анамнезі тяжких порушень функції нирок, декомпенсованої серцевої недостатності, цирозу печінки. У хворих із порушеною функцією нирок та печінки, декомпенсованою серцевою недостатністю, особливо після 65 років протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок (кліренс креатиніну, загальну секрецію). У пацієнтів зі значною дегідратацією до початку терапії рекомендовано провести регідратацію.

Препарат може маскувати пропасницю, яка є проявом інфекції, що необхідно брати до уваги при призначенні рофекоксибу пацієнтам, які вживають його при інфекційних захворюваннях.

При застосуванні рофекоксибу повідомлялося про деякі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи блискавичні гепатити (деякі з летальним наслідком), некроз печінки та печінкову недостатність (деякі з летальним наслідком або такі, що потребували трансплантації печінки).

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

Рофекоксиб пригнічує CYP2D6, тому може знадобитися зниження дози препаратів, доза яких підбирається індивідуально та які метаболізуються за допомогою CYP2D6, хоча він не є потужним інгібітором цього ферменту.

Пацієнтам із низьким рівнем метаболізму CYP2C9 слід лікуватися з обережністю.

При застосуванні рофекоксибу дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри (деякі – з летальним наслідком), включаючи ексфолюативний дерматит, синдром Сівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик розвитку цих реакцій припадає на початковий етап лікування.

Більшість таких випадків спостерігалася протягом 1-го місяця терапії. У пацієнтів, які застосовували рофекоксиб, повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій гіперчутливості (анафілактичний шок та ангіоневротичний набряк). При перших проявах висипу на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших проявах підвищеної чутливості застосування рофекоксибу слід припинити.

Рофекоксиб може маскувати гарячку та інші ознаки запалення.

У пацієнтів, які одночасно застосовують варварин, спостерігалися випадки серйозної кровотечі.

Рофекоксиб разом із варфарином або іншими антикоагулянтами для перорального застосування слід застосовувати з обережністю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

У період лікування слід утримуватись від керування автомобілем і виконання роботи, що потребує підвищеної уваги та швидкої реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

НПЗП здатні знижувати ефект діуретиків та гіпотензивних засобів. Що стосується застосування НПЗП, ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної, може підвищуватися у деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів із дегідратацією або у пацієнтів літнього віку), при застосуванні комбінації НПЗП, включаючи рофекоксиб, разом з інгібіторами АПФ або антагоністами рецептора ангіотензину II. Тому препарати у такій комбінації слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно мати адекватну гідратацію. Слід ретельно контролювати функцію нирок після початку застосування комбінації препаратів та періодично проводити повторний контроль.

Вважається, що одночасне застосування НПЗП та циклоспорину або такролімусу посилює нефротоксичний ефект останніх. При одночасному застосуванні рофекоксибу та будь-якого з вищезазначених препаратів слід контролювати функцію нирок.

Рофекоксиб можна застосовувати з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти, але він не заміщує останню у профілактиці серцево-судинних захворювань. Існує підвищений ризик утворення виразок або інших шлунково-кишкових ускладнень при одночасному застосуванні високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти порівняно з монотерапією високоселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Підвищує концентрацію метотрексату у плазмі крові на 23 %. Знижує ефективність гіпотензивної терапії інгібіторами АПФ. При одночасному застосуванні з антикоагулянтами можливе підвищення протромбінового часу.

Рифампіцин, рифаміцин знижують концентрацію рофекоксибу у плазмі крові на 50 %. Не впливає значною мірою на фармакокінетику преднізолону, гормональні контрацептиви для приймання внутрішньо (етиніл естрадіол, норетиндрол), дигоксин, антациди, циметидин, кетоконазол.

Препарат не варто застосовувати одночасно з гемостатиками, а також препаратами, які підвищують АТ.

Можливе підвищення АТ при застосуванні одночасно з препаратами та харчовими продуктами, які містять кофеїн.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Денебол для ін'єкцій містить рофекоксиб – нестероїдний протизапальний препарат — високоселективний інгібітор циклооксигенази-2. Він має знеболювальні, жарознижувальні, протизапальні властивості. Протизапальна дія рофекоксибу здійснюється за рахунок пригнічення синтезу простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2.

У терапевтичних концентраціях препарат не пригнічує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). Таким чином, він не чинить впливу на простагландини, які синтезуються за рахунок активації ЦОГ-1, і через це не перешкоджає нормальним фізіологічним процесам, пов'язаним із ЦОГ-1 у тканинах, особливо у шлунку, кишковому тракті та тромбоцитах.

Перше полегшення болю виявляється через 10 хвилин після введення рофекоксибу ін'єкційного. Анальгезивна дія спостерігалась через 30 хвилин, а пік розподілу починається через 4 години після застосування препарату, після чого ефект знижується протягом 24 годин з невеликим коливанням.

Фармакокінетика. Біодоступність після внутрішньом'язового введення становить приблизно 100 %, час досягнення максимальної концентрації рофекоксибу у плазмі крові 45 хвилин. Приблизно 87 % рофекоксибу зв'язується в організмі з білками плазми крові при концентрації 0,05–25 мкг/мл. Розподіл і основні показники наведені у таблиці.

Шлях введення	C max мкг/л	T max год	AUC мг/год/мл	t1/2 год
Внутрішньом'язова ін'єкція 25 мг	326	0,5	2417,75	6,48
Пероральна доза 25 мг	244	2	1920,50	6,35

При внутрішньом'язовому одноразовому введенні 25 мг рофекоксибу $C_{\text{макс}}$ значно вища, ніж при пероральному прийомі, але період напіврозпаду значно вищий при прийомі внутрішньо за рахунок повільнішої абсорбції з кишкового тракту. Період напіввиведення рофекоксибу однаковий як при прийомі внутрішньо, так і при введенні внутрішньом'язово. При наступній ін'єкції 12,5 мг та 25 мг рофекоксибу показники концентрації у плазмі крові становлять 141 мл/хв та 120 мл/хв відповідно.

Рофекоксиб проникає крізь плацентарний та гематоенцефалічний бар'єри, в синовіальну рідину.

Метаболізм. В організмі рофекоксиб розкладається на цис-дигідро і транс-дигідро похідні рофекоксибу; приблизно 56 % цих похідних виводиться з організму з сечею. Додатково 88,8 % препарату відновлюється у вигляді похідних гідрокси-глюкозаміду, який є продуктом кисневого метаболізму. Основні метаболіти не мають властивостей інгібувати ЦОГ-2 або ЦОГ-1.

Виведення. Рофекоксиб метаболізується переважно у печінці і невелика кількість (менш ніж 1 %) нирками. 72 % препарату виводиться з сечею у вигляді метаболітів, 14 % – через випорожнення.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.

Фармакокінетика рофекоксибу не залежить від статі. Фармакокінетика рофекоксибу у пацієнтів літнього віку (65 років і старше) не відрізняється від фармакокінетики у молодих пацієнтів.

У пацієнтів з печінковою недостатністю виявлена тенденція до трохи вищої концентрації препарату. При цьому треба бути обережними при введенні вищих доз рофекоксибу.

Ниркова недостатність не чинить впливу на фармакокінетику рофекоксибу, але його застосування при яскраво вираженій нирковій недостатності не рекомендоване.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин світло-жовтого кольору.

Несумісність. Немає даних.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці та у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 ампул у піддоні у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Теміс Медикаре Лімітед, Індія.

Місцезнаходження.

Плот №69-А, G.I.D.C. Індустріал, Естейт, Вапі, Гуджиарат, Індія.

Виробник. Венус Ремедіс Лімітед, Індія.

Місцезнаходження.

Хіл-Топ, Індустріал Естейт, Неар ЕРІР, Дхармаджарі, Бадді, Діст. Солан, Н.Р. Індія.

Виробник. Напрод Лайф Саінсис ПВТ. ЛТД, Індія.

Місцезнаходження.

G-17/1 M.I.D.C. Тарапур Індустріал Ареа, Бойсар, Дістрікт Тейн 401506, Махараштра, Стейт, Індія.

Заявник Мілі Хелскере Лімітед, Великобританія.

Місцезнаходження.

Хай Пойнт

Томас Стріт

Тонтон

Сомерсет TA2 6NB