

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 4366/16.05.07	
638/22.04.03	<i>Мерк</i>

Кратка характеристика на продукта

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
VIOXX^{®†}
(ВАОКС)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка VIOXX за орално приложение съдържа 25 mg гофесохіб. За неактивните съставки виж 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

VIOXX е показан за:

- Лечение на остеоартроза (ОА) и симптоматично лечение на ревматоиден артрит.
- Облекчаване на остра болка, като тази след ортопедични оперативни интервенции, след оперативна зъбна интервенция и първична дисменорея при пациенти със силна болка.

4.2. Дозировка и начин на приложение

VIOXX се прилага перорално.

VIOXX може да се приема с или без храна.

VIOXX не трябва да се приема с други продукти, съдържащи същата активна съставка, гофесохіб.

Остеоартроза

Препоръчаната начална доза е 12,5 mg веднъж дневно. Някои пациенти може да имат допълнителен благоприятен ефект при увеличаване на дозата на 25 mg веднъж дневно. Максималната препоръчвана доза е 25 mg.

За дозировка от 12,5 mg, съществува таблетна форма от 12, 5 mg.

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза е 25 mg еднократно дневно. При пациенти с ревматоиден артрит не е наблюдавано допълнително увеличаване на ефективността при доза от 50 mg дневно спрямо доза от 25 mg дневно. Максималната препоръчвана доза е 25 mg.

[†] Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J. USA



За облекчаване на Остра Болка

Препоръчваната първоначална доза е 50 мг веднъж дневно. Последващите дози трябва да бъдат 25 до 50 мг веднъж дневно. Максималната препоръчвана дневна доза е 50 мг дневно.

Менструална болка:

Препоръчваната доза е 25 или 50 мг веднъж дневно. Максималната препоръчвана доза е 50 мг веднъж дневно.

VIOXX е най-ефективен при пациенти с лека до умерено тежка остра болка. При пациенти с тежка остра болка, VIOXX е показал намаляване нуждата от наркотични средства, въпреки че не може да замести наркотиците. (Виж 5.1 Фармакодинамични свойства.)

Пациенти в напреднала възраст: Както и с другите лекарства, прилагани при възрастни пациенти, разумно е да се използват най-ниските препоръчвани дози. Трябва да се прилага повишено внимание при лечението на пациенти в напреднала възраст и при увеличаване на дневната доза от 12.5 mg на 25 mg. (Виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства.)

Бъбречна недостатъчност: няма нужда от коригиране на дозата при пациенти с остеоартроза и с креатининов клирънс 30-80 мл/мин (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства). VIOXX е противопоказана при пациенти с креатининов клирънс под 30 мл/мин (Виж 4.3 Противопоказания). Понастоящем са налични ограничени данни за пациенти с ревматоиден артрит и креатининов клирънс 30-80 мл/мин.

Чернодробна недостатъчност: не е нужна корекция на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (индекс на Child-Pugh 5-6). При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (индекс на Child-Pugh 7-9 или серумен албумин 25-35 g/L) не трябва да се превишава най-ниската препоръчвана доза от 12.5 mg еднократно дневно. Клиничният опит е ограничен при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност. Препоръчва се повишено внимание в тези случаи. (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Педиатрични пациенти: VIOXX не е показан за лечение на деца.

4.3. Противопоказания

VIOXX е противопоказан при:

- Пациенти с установена свръхчувствителност към някои от компонентите на медикамента.



- Пациенти с активна пептична язва или кървене от гастроинтестиналния тракт.
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (индекс на Child-Pugh >7) (виж 4.2 Дозировка и начин на приложение, Чернодробна недостатъчност).
- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 мл/мин).
- Пациенти с анамнеза за астма, остър алергичен ринит, назални полипи, ангионевротичен едем или уртикария, свързани с употребата на салицилати или други НСПВС.
- Трети триместър на бременността и лактация (виж 4.6 Бременност и кърмене и 5.3 Предклинични данни за безопасност).
- Пациенти с възпалителни чревни заболявания.
- Пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Простагландините с бъбречен произход може да имат компенсаторна роля при поддържането на бъбречната перфузия. Поради това в условията на компрометирана бъбречна перфузия, приложението на VIOXX може да доведе до намаление в синтезата на простагландини, което вторично променя бъбречния кръвоток и следователно уврежда бъбречната функция. Пациентите с най-висок риск в това отношение са тези с предварително съществуващо значимо увреждане на бъбречната функция, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза. При такива пациенти се препоръчва мониториране на бъбречната функция.

Внимателно трябва да се започва лечението с VIOXX и при пациенти със значителна дехидратация. Препоръчително е провеждане на рехидратация на пациентите преди да се започне лечението с VIOXX.

Задръжка на течности, отоци и хипертония са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с VIOXX. Тези ефекти се оказват дозо-зависими и са наблюдавани с повишена честота при хронично лечение с рофекоксиб в по-високи терапевтични дози. Хипертония при rofecoxib се докладва с честота, която е подобна, или, понякога, леко по-висока, от честотата на докладване при употреба на сравними дози от други нестероидни противовъзпалителни средства. Тъй като лечението с рофекоксиб може да доведе до задръжка на течности, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, лявоventрикулна дисфункция, или хипертония и при пациенти с предварително съществуващи отоци от друг произход. Rofecoxib трябва да се започне с най-ниската препоръчвана доза при тези пациенти. (Виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).



COX-2 селективните инхибитори не заместват аспирин при профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания, поради липсата на ефект върху тромбоцитите. Тъй като rofecoxib, който принадлежи към този клас, не потиска тромбоцитната агрегация, антиагрегантната терапия не бива да се спира. Ако такава терапия е показана, тя следва да се има предвид при пациенти с риск или анамнеза за сърдечносъдови или други тромботични инциденти (виж 5.1. Фармакодинамични свойства).

Поради споменатите по-горе фармакодинамични особености на COX-2 селективните инхибитори, те трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с исхемична болест на сърцето. При наличие на клинични данни за симптоматично влошаване в състоянието на такива пациенти, следва да се вземат съответни мерки и да се има предвид спиране на терапията с rofecoxib. Липсата на ефект върху тромбоцитите при COX-2 селективните инхибитори следва да се има предвид и при пациенти с анамнеза за цереброваскуларни заболявания.

Възрастни и пациентите с бъбречна, чернадробна или сърдечна недостатъчност следва да са под адекватно медицинско наблюдение, когато им се прилага rofecoxib (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба и 4.3 Противопоказания).

Rofecoxib може да маскира фебрилитет.

Използването на rofecoxib, както и с други лекарства, за които е известно, че инхибират COX-2, не се препоръчва при жени, които правят опит да забременеят (виж 4.6 Бременност и кърмене и 5.1 Фармакодинамични свойства).

Допълнителни предпазни мерки се отнасят до хроничната употреба на rofecoxib при остеоартроза и ревматоиден артрит.

По време на клиничните проучвания, при някои пациенти, лекувани с rofecoxib, са настъпили перфорации, язви и кръвотечения. Рискът е по-висок при пациентите с предшестваща анамнеза за перфорации, язви и кръвоизлив от горните отдели на гастроинтестиналния тракт и пациенти на възраст над 65 години. Рискът от гастро-интестинални симптоми, отделно от перфорациите, язвите и кръвотеченията, е увеличен при хронична употреба на дневни дози по-високи 25 mg. (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Има съобщения за повишаване на АЛАТ и АСАТ (приблизително три и повече пъти над нормата) при приблизително 1% от пациентите, които са наблюдавани при провежданите клинични проучвания с rofecoxib. Пациент с признаци и/или симптоми на чернодробна недостатъчност, или с абнормни показатели от чернодробните функционални тестове, следва да се прецени с оглед наличието на трайно абнормни показатели. В случай, че се



установят трайно абнормни показатели за чернодробна функция (три пъти по-високи от горната граница на нормата), следва да се преустанови терапията с gofesoxib.

Педиатрични пациенти: Безопасността и ефективността на медикамента при деца не са установени и за това следва да се употребява само при възрастни пациенти.

Количеството на лактозата във всяка таблетка (79.34 mg в таблетките от 25-mg) вероятно не е достатъчно за да индуцира специфични симптоми на непоносимост към лактоза.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия Фармакодинамични взаимодействия

При пациенти, които са на постоянно лечение с варфарин, след прилагането на VIOXX в доза 25 mg се установява повишаване на протромбиновото време -международно нормализирано отношение (International Normalized Ratio -IRN) с приблизително 8%. По време на постмаркетинговия опит са докладвани увеличения на IRN, някои от които са причинили отдръпване от антикоагулантната терапия, при пациенти, приемащи gofesoxib в клинични дози едновременно с варфарин. *Също така са докладвани изолирани случаи на увеличение на IRN при пациенти взимащи gofesoxib и fluindione.* Трябва да се прилага стандартно мониториране на протромбиновото време (IRN), когато започва прилагане на VIOXX или се променя неговата доза, особено през първите няколко дни, при пациенти, приемащи орални антикоагуланти.

При пациенти с лека към умерена артериална хипертония, прилагането на gofesoxib 25 mg дневно заедно с ACE-инхибитор (беназеприл, 10 до 40 mg дневно) в продължение на 4 седмици, е довело до слабо изразено понижение на антихипертензивния ефект (покачване на средното артериално налягане средно с 2,8 mm Hg), в сравнение с ефекта на ACE-инхибитора, приложен самостоятелно. Както и другите лекарства, инхибиращи цикло-оксигеназата, при някои пациенти с увредена бъбречна функция, едновременната употреба на ACE-инхибитор с gofesoxib може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, което обикновено е обратимо. Това взаимодействие трябва да се има предвид при използването на VIOXX заедно с ACE-инхибитори.

Едновременното използване с НСПВС може също така да намали антихипертензивната ефективност на бета-блокери и диуретиците и другите ефекти на диуретиците. Няма данни за възможно взаимодействие между gofesoxib и бета-блокери и диуретиците.



В условията на "устойчиво равновесие" ("steady state") VIOXX, приложен в доза 50 мг еднократно дневно, не повлиява антиагрегантната активност на ниската доза аспирин. Едновременното приложение на rofecoxib с по-високи дози аспирин или други нестероидни притивовъзпалителни средства следва да се избягва.

Едновременното приемане на циклоспорин и такролимус с НСПВС може да увеличи нефротоксичния ефект на циклоспорина и такролимуса. Бъбречната функция трябва да бъде мониторирана при едновременния прием на тези два препарата с rofecoxib.

Фармакокинетични взаимодействия

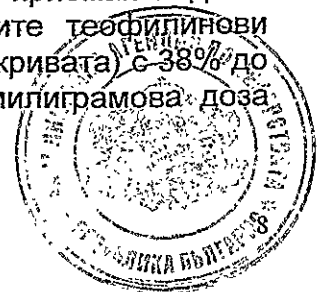
Въздействие на rofecoxib върху фармакокинетиката на други медикаменти

Плазмените нива на лития може да се увеличат от НСПВС. При приложението на rofecoxib след регистрацията му, са докладвани случаи на увеличение на плазмените нива на лития.

VIOXX в доза 12,5, 25 и 50 мг, всяка от които приложена еднократно дневно в продължение на 7 дни, нямаше ефект върху плазмените концентрации на метотрексат, измерени чрез Area Under Curve = AUC_(0-24 ч.) – площ под кривата при пациенти с ревматоиден артрит, които се лекуват с метотрексат в доза 7,5-20 мг. Rofecoxib 75 mg (доза три до шест пъти по-висока от тази, препоръчвана за остеоартроза), приета еднократно дневно за десет дни, увеличава плазмените концентрации на метотрексат (AUC_(0-24 ч.)) с 23% при пациенти с ревматоиден артрит, получаващи метотрексат 7.5 mg до 15 mg седмично. Трябва да се мониторира адекватно метотраксат-свързаната токсичност, когато се приемат едновременно метотраксат и rofecoxib.

Не са наблюдавани взаимодействия с дигоксин при фармакокинетични проучвания. Въпреки това, пациентите с висок риск от интоксикация с дигоксин следва да бъдат мониторирани, когато се прилагат едновременно дигоксин и rofecoxib.

Данни от in vivo проучвания за взаимодействието на rofecoxib/theophylline и rofecoxib/warfarin предполагат, че rofecoxib може да предизвика умерено инхибиране на цитохром P-450 (CYP) 1A2. При едновременна употреба с други лекарства, които се метаболизират предимно чрез CYP 1A2 (напр., amitriptyline, tacrine, и zileuton), rofecoxib следва да се прилага внимателно. VIOXX 12,5 и 25 мг, приеман веднъж дневно в продължение на 7 дни увеличава плазмените теофилинови концентрации (Area Under Curve = AUC_(0-24 ч.) – площ под кривата) с 38% до 60% при здрави индивиди, приемащи еднократна 300-милиграмова доза



теофилин. Адекватно мониториране на теофилиновите плазмени концентрации трябва да се има предвид, когато се започне терапия с VIOXX или се променя неговата доза.

Вероятността *rofecoxib* да инхибира или индуцира CYP 3A4 активността беше изследвана при проучвания с хора, използвайки орален мидазолам тест и интравенозен еритромицин дихателен тест. *Rofecoxib* (25 mg дневно за 12 дни) предизвика умерена индукция на CYP 3A4 катализирания метаболизъм на мидазолам, намалявайки AUC на мидазолама с 30%. Това намаляване се дължи най-вероятно на увеличен метаболизъм при първо пеминане през черния дроб (*first pass*) чрез индукция на интестиналната CYP 3A4 активност от *rofecoxib*. Сравнен с плацебо, *rofecoxib* (75 mg дневно за 14 дни) не предизвика значителен ефект върху деметилирането на еритромицина, което показва липса на индукция на чернодробната CYP 3A4 активност.

Въпреки че *rofecoxib* предизвиква умерена индукция на интестиналната CYP 3A4 активност, фармакокинетичните свойства на лекарствата, които предварително се метаболизират чрез CYP 3A4 не се очаква да бъдат променени до степен на клинична значимост. Въпреки това, трябва да се обърща внимание при едновременно предписване на CYP 3A4 субстрати с *rofecoxib*.

При проучванията за лекарствени взаимодействия не са установени клинично значими ефекти на VIOXX по отношение на фармакокинетиката на преднизон/преднизолон или орални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1).

Въз основа на *in vitro* проучвания, не се очаква *rofecoxib* да инхибира цитохроми P 450 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1, въпреки че *in vivo* данни не са налични.

Въздействие на други медикаменти върху фармакокинетиката на rofecoxib

Основният път за метаболизиране на *rofecoxib* е редукция до *cis*- и *trans*- dihydro *rofecoxib* (хидрокси киселини). В отсъствие на мощни индуктори на цитохром P450(CYP), CYP катализираният път не е главният път за метаболизиране на *rofecoxib*.

Прилагането на *rofecoxib* едновременно с рифампицин, мощен инхибитор на ензимите CYP, обаче, предизвиква приблизително 50% намаляване на плазмената концентрация на *rofecoxib*. Следователно, когато *rofecoxib* се прилага едновременно с мощни индуктори на чернодробния метаболизъм, трябва да се обсъди ~~най-високата~~ препоръчвана доза на *rofecoxib* за съответната индикация.



Прилагането на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) не е повлиял плазмената фармакокинетиката на rofecoxib. Антиацидите или симетидинът не повлияват клинически значимо фармакокинетиката на rofecoxib.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Използването на rofecoxib, както и с други лекарства, за които е известно, че инхибират COX-2, не се препоръчва при жени, които правят опит да забременеят (виж 5.1 Фармакодинамични свойства).

Както и други медикаменти, които инхибират простагландиновата синтеза, така и приложението на rofecoxib трябва да се избягва в късната бременност, тъй като може да доведе до преждевременно затваряне на дуктус артериозус или маточна слабост (виж 4.3 Противопоказания).

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. rofecoxib може да се използва в първите 2 триместъра на бременността единствено, ако потенциалните ползи оправдават съществуващия потенциален риск за плода (виж 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Майки кърмачки

Не е известно дали rofecoxib се секретира в човешката кърма. Rofecoxib се отделя в млякото на плъховете по време на лактация. Жени, използващи rofecoxib, следва да не кърмят (виж 4.3 Противопоказания и 5.3 Предклинични данни за безопасност).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които са изпитвали замаяност, световъртеж или сънливост по време на използването на rofecoxib трябва да избягват да шофират или да управляват машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клиничните проучвания безопасността на rofecoxib е оценена приблизително при 11 800 индивида. като около 1 000 пациента са били лекувани в продължение на една година и по-дълго време.

Приблизително 1 200 пациента са лекувани с rofecoxib в клиничните проучвания за аналгезия. Следните свързани с медикамента нежелани лекарствени реакции са докладвани с честота по-голяма от 1% и по-голяма от плацебо по време на клиничните проучвания за аналгезия с rofecoxib 50 или 25 mg за 1 до 5 дни: замаяност, диария, диафореза, диспепсия.



Приблизително 9 800 пациента са лекувани с rofesoxib в клиничните проучвания за остеоартроза и ревматоиден артрит. В тези проучвания следните свързани с медикамента нежелани лекарствени реакции са докладвани с честота по-голяма от плацебо при пациенти, лекувани с rofesoxib 12.5 мг и 25 мг в продължение на период до шест месеца, или по време на пост-маркетинговото прилагане на медикамента:

[Чести: (>1/100, <1/10) Нечести (>1/1000, <1/100) Редки (>1/10,000, <1/1000) Много редки (<1/10,000) и изолирани случаи]

Хематологични нарушения:

Чести: намаление на хематокрита

Нечести: намаление на хемоглобина, намаление на еритроцитите, намаление на левкоцитите

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

Много редки: реакции на свръхчувствителност, включващи ангиоедем, уртикария и анафилактични/ анафилактоидни реакции и васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести: покачване на телесното тегло

Психиатрични нарушения:

Нечести: депресия, намалена острота на мислене

Много редки: безпокойство, объркване, халюцинации

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие

Нечести: безсъние, сънливост, виене на свят

Много редки: парестезия

Изолирани случаи: асептичен менингит

Очни нарушения:

Много редки: замъглено зрение

Нарушения във външното и вътрешното ухо

Нечести: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Много редки: застойна сърдечна недостатъчност, *палпитации*

Изолирани случаи: миокарден инфаркт (не е установена причинно-следствена връзка)

Съдови нарушения:

Чести: хипертония



Изолирани случаи: цереброваскуларни инциденти (не е установена причинно-следствена връзка), хипертензивни кризи.

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: задух

Много редки: бронхоспазъм

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: коремна болка, парене зад гръдната кост, дискомфорт в епигастриума, диария, гадене, диспепсия

Нечести: разпъване на корема, запек, язви в устната кухина, повръщане, газове в храносмилателния тракт, киселини.

Редки: пептични язви, стомашночревни перфорации и кървене (предимно при пациенти в напреднала възраст), гастрит.

Много редки: влошаване на възпалителни чревни заболявания.

Изолирани случаи: панкреатит

Чернодробно-билиарни нарушения:

Чести:увеличени стойности на аланин-аминотрансферазата (ALAT) и аспартат-аминотрансферазата (ASAT).

Нечести: увеличение на алкалната фосфатаза.

Много редки: хепатотоксичност, включваща хепатит със или без жълтеница.

Изолирани случаи: чернодробна недостатъчност. (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

Нарушения на кожа и подкожие:

Чести: сърбеж /пруритус

Нечести: обрив, атопичен дерматит

Много редки: алопеция, реакции на фоточувствителност

Изолирани случаи: кожно-мускулни нежелани реакции и тежки кожни реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Мускулно-скелетни, съединителнотъканни и костни нарушения:

Нечести: мускулни крампи

Бъбречни нарушения и нарушения в отделителната система:

Нечести: увеличение на кръвната урея и креатинин, увеличение на серумния креатинин, протеинурия

Много редки: хиперкалемия, бъбречна увреда, включваща бъбречна недостатъчност, обикновено обратима след прекъсване на терапията (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Изолирани случаи: интерстициален нефрит

Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези:



Много редки: менструални нарушения.

Общи нарушения и усложнения на мястото на въвеждане

Части: отоци/задръжка на течности

Нечести: умора/слабост; гръдна болка

При клиничните проучвания, профилът на нежеланите ефекти беше подобен при пациентите, лекувани с rofecoxib в продължение на една година или по-дълго.

Докладван е нефрозен синдром, свързан с епотребата на други НСПВС и не може да се изключи за rofecoxib.

4.9. Предозиране

При клиничните проучвания еднократното приложение на дози до 1000 мг и неколкочкратното прилагане на дози до 250 мг/дневно в продължение на 14 дни не са довели до значителна токсичност.

В случаите на предозиране е редно да се приложат обичайните поддържащи мерки, т.е. отстраняване на нерезорбираното вещество от гастроинтестиналния тракт, клинично наблюдение и използване на поддържаща терапия, ако е необходимо.

Rofecoxib не се диализира чрез хемодиализа; не е ясно дали rofecoxib се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и противоревматични продукти, не –стероиди, коксиби

АТС код: M01AH02

Rofecoxib е селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) при орално приложение в рамките на клиничния дозов интервал. Циклооксигеназата е отговорна за синтезата на простагландините. Идентифицирани са две изоформи – COX-1 и COX-2. COX-1 конституционално се оекспресира в определени тъкани, включително стомаха, червата, бъбреците и червата; от друга страна, COX-2 конституционално се оекспресира в ограничен брой тъкани, включително мозъка, бъбреците и репродуктивната система. Наличните данни са в подкрепа на тезата, че COX-2 играе роля в овулацията, имплантацията, затварянето на ductus arteriosus, както и функции на централната нервна система (индукция на фебрилитет, усет за болка, когнитивна функция). COX-2 може да има роля при заздравяването на улцерации при експериментални животни, и въпреки, че COX-2 е идентифицирана в



тъканите около стомашните язви при хора, нейното отношение към заздравяването на язвите при хора не е установено. COX-2 е тази изоформа на ензима, за която е показано, че се индуцира от про-инфламаторни стимули, и за която е постулирано, че е първично отговорна за синтезата на простаниодни медиатори за болка, възпаление и фебрилитет. Статистически значимо инхибиране на COX-1 не е документирано при хора при никоя доза rofecoxib. Според *in vitro* данни, инхибиране на COX-1 може да настъпи при хронично приложение на rofecoxib в дози по-големи от 250 mg дневно.

Противовъзпалителните ефекти на rofecoxib бяха демонстрирани върху стандартни животински модели, използвани за оценка на действието на неспецифичните нестероидни противовъзпалителни средства.

При фармакологичните клинични проучвания, в сравнение с плацебо, rofecoxib е предизвикал дозо-зависимо инхибиране на COX-2. При това дневни дози от 12.5 и 25 mg са инхибирали COX-2 около 70%, докато rofecoxib в дневни дози от 375 mg и 1 000 mg са инхибирали COX-2 около 95%. Не е имало дозо-зависимо инхибиране на COX-1 в сравнение с плацебо. Rofecoxib не е инхибирал стомашната простагландинова синтеза и не е повлиял тромбоцитната функция.

Голямо клинично проучване (включващо приблизително 8000 пациента) при пациенти с ревматоиден артрит сравни дългосрочния профил на безопасност на rofecoxib 50 mg еднократно дневно (два пъти максималната препоръчвана доза за хронична употреба) и напроксен 500 mg два пъти дневно. Честотата на сериозните сърдечносъдови тромбоемболични нежелани реакции беше значително по-ниска при пациенти, получаващи напроксен, отколкото при пациентите, лекувани с rofecoxib: 0.70 събития на 100 пациенто-години в сравнение с 1.67 събития на 100 пациенто-години. Разликата в антитромбоцитната активност между някои COX-1 неспецифични циклооксигеназни инхибитори и rofecoxib (VIOXX) може да бъде от клинична значимост при пациенти с риск от развитие на тромбоемболични инциденти (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). COX-2 инхибиторите намаляват образуването на системен (и поради това вероятно на ендотелен) простациклин, без да засягат тромбохана от тромбоцитите. Клиничната значимост на тези наблюдения не е установена.

В клинични проучвания е установено, че rofecoxib облекчава болката при модели за остра аналгезия – пост-оперативна зъбна болка, болка след ортопедична оперативна интервенция и първична дисменорея. Аналгезията е била с начало в рамките на 45 минути и е поерсistirала в продължение на 24 часа след прилагането на дозата. В клинични проучвания с многократно прилагане, за период до 5 дена, при постортотопедична хирургична болка и болка от първична дисменорея, след първоначална доза от 50 mg, rofecoxib 25 до 50 mg еднократно дневно ефективно е



облекчавал болката. В проучването с постортотопедична хирургична болка, което е оценявало умерена до силна болка след големи ортопедични операции (напр. тотално заместване на колянна или тазова става), и включило общо 218 пациенти, от които 20% са изпитвали силна болка преди дозирането, употребата на rofecoxib значимо е намалило употребата на наркотични обезболяващи спрямо плацебо. Rofecoxib не е проучван при модели с чисто висцерална болка или големи коремни или торакални операции.

Rofecoxib е изучаван за симптоматично лечение на остеоартроза (ОА). Първичната оценка за ефективност е правена само за тазобедрената или колянната става, обаче в изследваната група 33% от пациентите са имали остеоартроза (ОА) и на фалангеалните стави, 21% - ОА и на палеца и 35% - ОА и на вертебралните стави. След една седмица от началото на терапията (първи пункт за определяне на ефикасност), rofecoxib е осигурил значимо намаление на болката при пациентите с ОА. Периоди по-малки от 1 седмица не са били оценявани. Поради това следва да се има предвид T_{max} на rofecoxib (два до четири часа), когато се желае незабавно начало на терапевтичното действие.

Rofecoxib 25 mg веднъж дневно беше проучен за симптоматично лечение на Ревматоиден артрит (РА). Rofecoxib доведе до значително подобрене при многократно измерване на терапевтичния отговор, включващо оценка на болката и функцията при пациенти с РА. Благоприятните ефекти се поддържаха в продължение на 12-седмичния плацебо-контролиран период. Не е наблюдавано значимо повишаване на ефективността при дозировка от 50 mg веднъж дневно спрямо дозировката от 25 mg веднъж дневно.

При предварително определен, комбиниран анализ на две 24-седмични ендоскопски проучвания (плацебо-контролирани в продължение на 16 седмици; ибупрофен-контролирани в продължение на 24 седмици) на пациенти с остеоартроза, процентът на пациентите с ендоскопски установими гастродуоденални язви на 12-та седмица беше еднакъв в групата на лекуваните с плацебо и в групата на тези, лекувани с rofecoxib в доза 25 и 50 mg дневно. Във всяко едно от тези проучвания кумулативната честота от гастродуоденални язви беше значимо по-ниска на 12-та и 24-та седмица при пациентите, лекувани с rofecoxib, в сравнение с тази при пациентите, лекувани с ибупрофен в доза 2400 mg дневно. В 12-седмично, двойно-сляпо, плацебо-кнтролирано и контролирано с активна субстанция ендоскопско проучване при пациенти с ревматоиден артрит, кумулативната честота на гастроинтестиналните язви беше значително по-малка на 12-та седмица при пациентите, лекувани с rofecoxib, отколкото при пациентите, лекувани с паргохеп 500 mg два пъти дневно.



При предварително определен, комбиниран анализ на 8 клинични проучвания, кумулативната честота от перфорации, язви и кръвотечения от горните отдели на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) при пациенти, провели лечение с tofesoхib беше значително по-ниска от наблюдаваната при лечение с неспецифични циклооксигеназни инхибитори (ибупрофен 800 mg три пъти дневно, диклофенак 50 mg три пъти дневно, или набуметон 1500 mg дневно. Тези резултата са първично повлияни от опита с ибупрофен 800 mg три пъти дневно). В доза от 50 mg честотата на кървенето от горните отдели на ГИТ беше челено по-голяма в сравнение с дозата от 25 mg, обаче тя остана по-ниска в сравнение с риска при комбинираните данни от НСПВС, използвани в тези проучвания. Пациентите, лекувани с tofesoхib, значително по-рядко са прекъсвали лечението, поради развитие на нежелани реакции от страна на ГИТ за срок от 12 месеца. Честотата на предварително определените за проследяване нежелани реакции от страна на ГИТ за период от 12 месеца, беше също значимо по-ниска при групата, лекувана с tofesoхib, в сравнение с групата, лекувана с неспецифични циклооксигеназни инхибитори. Тази разлика е по-голяма през първите 6 месеца.

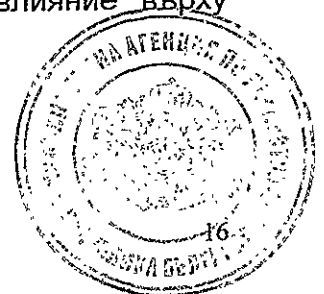
Подобно намаление на честотата на перфорациите, язвите и кървенето (ПЯК) е наблюдавано в голямо клинично проучване при пациенти (около 8 000) с ревматоиден артрит. Пациенти, изискващи аспирин за кардиоваскуларна профилактика са били изключени от проучването. Употребата на tofesoхib 50 mg еднократно дневно (два пъти препоръчаната доза за хронично приложение), в сравнение с напроксен 500 mg два пъти дневно, е асоциирано със значимо намаление на честотите на инцидентите от ГИТ: ПЯК (2.08 случая от 100 пациента-години срещу 4.49 случая на 100 пациента-години), усложнени ПЯК (.59 случая от 100 пациента-години срещу 1.37 случая на 100 пациента-години) и кървене от горната или долната маст на ГИТ (1.15 случая от 100 пациента-години срещу 3.04 случая на 100 пациента-години)

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложен перорално, VIOXX се резорбира добре при препоръчаните дози от 12,5, 25 и 50 mg. Средната перорална бионаличност е приблизително 93%. Проследяването от момента на приложение на 25 mg до постигане на устойчиво равновесие установи, че пиковата плазмена концентрация (геометричната средна $C_{max} = 0,305 \mu\text{g/ml}$) се достига средно 2 часа (T_{max}) след приема на медикамента на гладно от възрастни. Геометричната средна площ под кривата (AUC_{24hr}) беше $3,87 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Приемът на храна заедно с tofesoхib не оказва влияние върху фармакокинетиката му.



Разпределение

Rofecoxib се свързва в 85% с човешките плазмени белтъци при концентрации 0,05 до 25 $\mu\text{g/ml}$. Обемът на разпределение (V_{dss}) при хората е приблизително 100 л (приблизително 1.55 L/kg).

Rofecoxib преминава плацентарната бариера при плъховете и зайците и кръвно-мозъчната бариера при плъховете.

Метаболизъм

Rofecoxib се метаболизира екстензивно с около 1% от дозата установена в урината като непроменено лекарство.. Основният метаболитен път е редукиционния, като се образуват *cis*- и *trans*-dihydro rofecoxib (във вид на хидрокси киселини) а не окисление от ензимите цитохром P-450 (CYP).

При човека са установени 6 метаболита. Основните метаболити са *cis*- и *trans*- dihydro rofecoxib (хидрокси киселини), които са отговорни за около 56% от установената радиоактивност в урината, и метаболита 5-хидрокси глюкуронид, който е отговорен за допълнителни 9%.. Тези основни метаболити не са показали измерима активност като циклооксигеназни инхибитори или са само слабо активни като COX-2 инхибитори.

ЕЛИМИНИРАНЕ

След приложението на 125 мг радиоизотопно маркиран rofecoxib перорално при здрави хора, 72% от радиоактивността беше установена в урината и 14% в изпражненията.


Елиминирането на rofecoxib става главно чрез метаболизиране и на второ място чрез екскреция през бъбреците. Стабилно равновесие на концентрацията се постига за 4 дни при ежедневно, веднъж на ден приложение на 25 мг с коефициент на кумулиране приблизително 1,7, което съответства на кумулационно време на полуелиминиране ~17 часа. Плазменият клирънс се оценява приблизително на 120 мл/мин при доза 25 мг.

Храктеристики при пациентите

Пациенти в напреднала възраст: фармакокинетичните свойства при пациенти в напреднала възраст (65 годишни и по-възрастни) са подобни на тези при млади пациенти. Системното излагане е ~30% по-голямо при възрастните, отколкото при младите пациенти (виж 4.2 'Дозировка и начин на употреба').

Пол: фармакокинетичните свойства на rofecoxib са сравними при мъже и жени.





Чернодробна недостатъчност: Пациенти с цирроза и лека чернодробна недостатъчност (индекс на Child-Pugh 5-6), които приемаха еднократна доза от 25 mg rofecoxib средно имаха AUC подобна на тази при здрави индивиди, на които беше давана същата доза. Пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (индекс на Child-Pugh 7-9) средно имаха приблизително 69% по-висока AUC, отколкото тази при здрави индивиди, на които беше давана същата доза. Няма клинични и фармакокинетични данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (индекс на Child-Pugh >9). (Виж 4.2. 'Дозировка и начин на приложение' и 4.3 'Противопоказания'.)

Бъбречна недостатъчност: фармакокинетичните свойства на еднократна доза от 50-mg rofecoxib при пациенти с терминална фаза на бъбречно заболяване на хемодиализа не бяха значително различни от тези при здрави индивиди. Хемодиализата незначително допринесе за елиминирането (диализен клирънс ~40 ml/min). (Виж 4.3 'Противопоказания' и 4.4 'Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба'.)


Педиатрични пациенти: фармакокинетичните свойства на rofecoxib при педиатрични пациенти не са изследвани.

5.3. Предклинични данни за употреба

В предклиничните проучвания беше установено, че rofecoxib няма генотоксично въздействие, не е мутагенен или карциногенен.

В проучвания за хронична токсичност при плъхове, на базата на системна експозиция, rofecoxib причини чревни язви при дози, сравними или леко по-високи от терапевтичната човешка доза за остеоартрит. При излагане на доза, няколко пъти надвишаваща терапевтичните нива при хора бе индуцирана бъбречна тубуларна базофилия при плъхове, а при излагане на още по-високи дози - бъбречна папиларна некроза. При излагане на високи дози бяха наблюдавани бъбречни и стомашно-чревни аномалии и при кучета.

Проучванията за репродуктивна токсичност показаха, че rofecoxib (в дози >2 пъти препоръчаната дневна доза за хора на базата на системно излагане) намалява фертилитета и преживяемостта на плода при плъхове. Беше наблюдавано също свързано с лечението намаляване на диаметъра на дуктус артериозус, находка, известна като свързана с НСПВС. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показаха доказателства за аномалии в развитието при дози до 50 mg/kg/дневно (при плъхове това представлява ~29 пъти препоръчаната дневна доза за хора на базата на системно излагане). (Виж 4.3 'Противопоказания' и 4.6 "Бременност и кърмене".) При зайци обаче метаболитният профил не беше определен, така че е трудно да се направи оценка за клиничната значимост на базата на заешкия модел.



Данните от проучванията с кръстосано кърмене показаха токсичност при малките, вероятно дължаща се на експозиция чрез млякото на третирани самки. (Виж 4.6. 'Бременност и кърмене'.)

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Всяка таблетка VIOXX от 25 съдържа следните неактивни съставки, съответно: лактоза, микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат и жълт железен окис (Microcrystalline Cellulose - 80.0 mg/tab, Lactose Hydrous - 79.34 mg/tab, Hydroxypropyl Cellulose - 6.00 mg/tab, Croscarmellose Sodium - 8.00 mg/tab, Ferric Oxide (Yellow) E172 0.66 mg/tab, Magnesium Stearate -1.00mg/tab)

6.2. физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Таблетките да се съхраняват при температура 25°C (77°F).

6.5. Данни за опаковките

Таблетките VIOXX се доставят в първична опаковка - PVC блистер с матово бял цвят и пластично покритие за избутване на таблетите, която се намира във вторична опаковка - картонена кутия. VIOXX се доставя в опаковки от 28 таблетки (4 блистера x 7 таблетки), 14 таблетки (2 блистера x 7 таблетки) и 7 таблетки (1 блистер x 7 таблетки).

6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD IDEA INC.,

Глатбруг - Швейцария

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

20000060 – 25 mg.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

04 февруари 2000 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Месец март 2003 година.

