

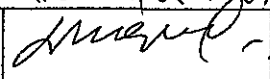
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ВЕТРА® 40 mg film-coated tablets

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

ВЕТРА®

БЕКСТРА®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8 094/02.10.03г	
643/23.09.03	

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg valdecoxib.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Жълти таблетки, с форма на седмоъгълник, означени с "40" от едната страна и "7815" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Симптоматично лечение на остеоартрит или ревматоиден артрит.

Лечение на първична дисменорея.

4.2 Дозирание и начин на приложение

Vextra® се прилага перорално.

Vextra® може да се приема с или без храна (виж раздел 5.2).

Остеоартрит и ревматоиден артрит: Препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. Някои пациенти може да се повлияят по-добре от 20 mg веднъж дневно. Максималната препоръчителна доза е 20 mg веднъж дневно.

Лечение на първична дисменорея: Препоръчителната доза при симптоматичното лечение е 40 mg веднъж дневно, когато е необходимо. През първия ден от лечението може да се приеме допълнителна доза от 40 mg, ако е необходимо. През следващите дни максималната препоръчителна доза е 40 mg веднъж дневно.

Пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години), по-специално при тези с тегло под 50 kg, започнете лечението с най-малката препоръчителна доза за остеоартрит и ревматоиден артрит (10 mg веднъж дневно) (виж раздел 5.2).

Чернодробни увреждания: При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child- Pugh) не се налага корекция на дозата. Лечението при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child- Pugh) трябва да се започва внимателно. За лечение на остеоартрит и ревматоиден артрит следва да се използва най-ниската препоръчителна доза (10 mg веднъж дневно), а дозировка при първична дисменорея не трябва да надхвърля 20 mg. Липсва клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child- Pugh). Поради това употребата при такива пациенти е противопоказана (виж раздел 4.3 и 5.2).

Бъбречни увреждания: Базирайки се на фармакокинетичните свойства, при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min)



или с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), не се нуждаят от промяна в дозировката. Въпреки това е препоръчително внимателно приложение при пациенти с бъбречни увреждания или тези, предразположени към задръжка на течности (виж раздел 4.4. и 5.2)

Деца и юноши: Лекарството Bextra® не е проучено при пациенти под 18 години. Поради това неговата употребата не се препоръчва при тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Анамнестични данни за свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

Анамнестични данни за свръхчувствителност към сулфонамиди (виж раздел 4.4 и 4.8).

Пациенти с анамнеза за бронхоспазъм, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или реакции от алергичен тип след приемане на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни лекарства или други селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2).

Последните три месеца от бременността и по време на кърмене. (виж раздел 4.6 и 5.3)

Активна пептична язва или гастроинтестинално кървене.

Възпалителни заболявания на червата.

Тежка застойна сърдечна недостатъчност.

Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child- Pugh).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Valdecoxib трябва да се прилага внимателно след аорто-коронарен байпас, тъй като при тези пациенти може да има по-висок риск от нежелани лекарствени реакции като мозъчно-съдови инциденти, нарушение на бъбречната функция или усложнения на гръдната рана (инфекция, дехисценция), особено ако са с анамнеза за мозъчно-съдова болест или с индекс на телесната маса > 30 kg/m². (виж раздел 4.8)

По време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти, приемащи valdecoxib, са съобщавани сериозни кожни реакции, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (виж раздел 4.8). Прилагането на valdecoxib трябва да бъде прекратено при първа поява на кожен обрив. Пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди могат да имат повишен риск от поява на кожни реакции (виж раздел 4.3).

При постмаркетинговото наблюдение на valdecoxib са съобщавани реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) (виж раздел 4.8). Някои от тези реакции са се появили при пациенти с анамнеза за алергичен тип реакции към сулфонамиди (виж раздел 4.3). Приложението на valdecoxib трябва да бъде преустановено при първия признак за свръхчувствителност.

Необходимо е внимателно прилагане на valdecoxib при пациенти с анамнеза за хипертония или сърдечна недостатъчност или други състояния, предразполагащи към задръжка на течности. Тъй като инхибирането на простагландиновия синтез може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности, valdecoxib трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена бъбречна функция (виж раздел 4.2). Както при другите нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), така и при хронична употреба на valdecoxib 10 - 20 mg дневно, някои пациенти е наблюдавана задръжка на течности, оток и повишено артериално



налягане (виж раздел 5.1). Възможно е тези ефекти да са дозо-зависими и се наблюдават по-често при употреба на дози, по-високи от препоръчителните за хронично лечение. Терапията с valdescoxib трябва да се започва с най-ниската препоръчителна доза при пациенти с анамнестични данни за хипертония или сърдечна недостатъчност или други заболявания, предразполагащи към задръжка на течности.

Започването на лечението с valdescoxib при пациенти с дехидратация трябва да става внимателно. При тези пациенти е препоръчително рехидратиране преди началото на лечението с valdescoxib.

Valdescoxib трябва да се използва внимателно при пациенти с умереноизразени чернодробни увреждания (клас В по Child- Pugh) (виж раздел 4.2 и 5.2).

Valdescoxib може да маскира симптомите на треска (виж раздел 5.1). При употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарства и в предклиничните проучвания с valdescoxib са описани изолирани случаи на влошаване на мекотъканни инфекции (виж раздел 5.3). При оперирани пациенти, които приемат valdescoxib, е необходимо внимателно да се наблюдава мястото на разреза за признаци на инфекция.

Перфорации, язва или кървене от горния стомашно-чревен тракт са наблюдавани при пациенти, лекувани с valdescoxib. Следователно, трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва или възпалителни състояния, както и при рискови пациенти.

Пациенти в напреднала възраст или такива със сериозни съпътстващи заболявания може да имат по-висок риск от нарушения на сърдечната функция и нежелани реакции от страна на горния гастро-интестинален тракт и бъбреците. Поради това такива пациенти трябва да са под медицинско наблюдение.

Тъй като valdescoxib няма ефект върху тромбоцитите, той не може да бъде използван като заместител на ацетилсалициловата киселина при сърдечно-съдова профилактика (виж раздел 4.5).

Едновременното прилагане на valdescoxib с warfarin трябва да става внимателно. (виж раздел 4.5)

Употребата на valdescoxib, както и на всеки лекарствен продукт, който инхибира COX-2, не се препоръчва на жени, които се опитват да забременеят (виж т. 4.6 и 5.1).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Антикоагулантното лечение трябва да бъде мониторирано, особено през първите няколко дни след започване или промяна на лечението с valdescoxib при пациенти, които приемат warfarin или подобни продукти, тъй като при тези пациенти има повишен риск от кървене.

Valdescoxib няма ефект върху медираната от acetylsalicylic acid инхибиция на тромбоцитната агрегация или времето на кървене, когато се прилага парентерално като лекарствения прекурсор, parecoxib sodium, заедно с acetylsalicylic acid.

Клиничните проучвания показват, че valdescoxib може да бъде прилаган с ниски дози acetylsalicylic acid, използвани при сърдечно-съдова профилактика (виж раздел 4.4). Едновременното прилагане на ниски дози acetylsalicylic acid с valdescoxib обаче води до повишен риск от гастроинтестинални улцерации или други усложнения в сравнение с монотерапия с valdescoxib.

НСПВС може да намалят ефекта на диуретиците и антихипертензивните лекарствени продукти. Както при НСПВС, рискът от остра бъбречна недостатъчност



може да се увеличи, когато valdescoxib се прилага едновременно с АСЕ инхибитори или диуретици.

При едновременното прилагане на НСПВС и cyclosporin или tacrolimus се предполага, че се увеличава нефротоксичният ефект на cyclosporin и tacrolimus. Бъбречната функция трябва да бъде мониторирана при едновременно прилагане на valdescoxib и някой от тези лекарствени продукти.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на valdescoxib

Метаболизмът на valdescoxib при хора се медуира главно от изоензимите CYP3A4 и 2C9. Следователно, лекарствени продукти, инхибитори на CYP3A4 и 2C9, трябва да се прилагат внимателно в комбинация с valdescoxib.

Плазмената експозиция (AUC) за valdescoxib се повишава с 62% при едновременно прилагане с fluconazole (предимно CYP2C9 инхибитор) и с 38% при едновременно прилагане с ketoconazole (CYP3A4 инхибитор). Valdescoxib трябва да се прилага в най-ниската препоръчителна доза при пациенти на терапия с fluconazole или ketoconazole.

След 12-дневно комбинирано приложение на valdescoxib (40 mg два пъти дневно) и phenytoin (300 mg веднъж дневно), който е индуктор на CYP3A4, се наблюдава намаление на плазмената експозиция (AUC) на valdescoxib с 27%. Намалената плазмената експозиция на valdescoxib е очаквана поради добре познатите свойства на phenytoin като ензимен индуктор и не се счита за клинично значима. Поради това, не се изисква увеличение на дозата на valdescoxib, при едновременно приложение с phenytoin. Въпреки това тези резултати трябва да се имат предвид при прилагане на valdescoxib в комбинация с индуктори на CYP3A4 като например carbamazepine и dexamethazone. Клинично значимо намаление на AUC на valdescoxib може да се получи, когато се прилага с по-силен ензимен индуктор като rifampicin.

Приложението на valdescoxib с антиацидни лекарства (aluminium magnesium hydroxide) не е имало значим ефект върху скоростта или степента на абсорбция на valdescoxib.

Влияние на valdescoxib върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лечението с valdescoxib (40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) води до трикратно увеличаване на плазмените концентрации на dextromethorphan (субстрат на CYP2D6). Следователно, трябва да се подхожда с внимание при едновременното приложение на valdescoxib с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 и които имат тесни терапевтични граници (напр. flecainide, propafenone, metoprolol).

Плазмената експозиция на omeprazole (субстрат на CYP2C19) 40 mg един път дневно се повишава с 46% след прилагането на valdescoxib 40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, докато плазмената експозиция на valdescoxib не се променя. Тези резултати показват, че въпреки че valdescoxib не се метаболизира от CYP2C19, той може да е инхибитор на този изоензим. Поради това, трябва да се подхожда с внимание, когато valdescoxib се прилага с лекарствени продукти, известни като субстрати на CYP2C19 (напр. omeprazole, phenytoin, diazepam или imipramine).

В проучвания за взаимодействия при пациенти с ревматоиден артрит, които приемат ежеседмично methotrexate интрамускулно, перорално приетият valdescoxib (40 mg два пъти дневно) нямаше клинично значим ефект върху плазмените концентрации на methotrexate. Въпреки това трябва да се провежда подходящо наблюдение за токсичност, свързана с methotrexate, когато тези два лекарствени продукта се прилагат едновременно.



Едновременното приложение на valdesoxib (40 mg два пъти дневно за 7 дни) и lithium води до значително намаляване на серумния (25%) и бъбречния (30%) клирънс на lithium при 34% по-висока серумна експозиция в сравнение със самостоятелно приложен lithium. Серумните концентрации на lithium трябва да бъдат мониторирано внимателно, когато се започва или променя терапията с valdesoxib при пациенти, приемащи lithium. Lithium carbonate (450 mg два пъти дневно за 7 дни) нямаше ефект върху фармакокинетиката на valdesoxib.

Valdesoxib (40 mg два пъти дневно) инхибира метаболизма на комбинирания перорален контрацептив ethinyl estradiol (ЕЕ)/ norethindrone (комбинация 35 mcg/ 1mg). Плазмената експозиция на ЕЕ и norethindrone се увеличават респективно с 34% и 20%. Това увеличение на концентрацията на ЕЕ трябва да се има предвид, когато се подбира подходящ контрацептив за комбинация с valdesoxib. Увеличената плазмената експозиция на ЕЕ може да увеличи честотата на поява на нежеланите реакции на пероралните контрацептиви (напр. венозни тромбоемболични събития при рискови групи пациентки).

Едновременно приложение на valdesoxib и glibenclamide (субстрат на CYP3A4) не повлиява нито фармакокинетиката (експозицията), нито фармакодинамиката (нивото на кръвната захар и инсулин) на glibenclamide.

Инжекционни анестетици: Нито фармакокинетиката (метаболизма и плазмената експозиция), нито фармакодинамиката (ЕЕГ ефекти, психомоторни тестове и излизане от упойка) на propofol за интравенозно приложение (субстрат за CYP2C9) или midazolam за интравенозно приложение (субстрат за CYP3A4) се повлияват от valdesoxib, след интравенозно приложение на лекарствения прекурсор на valdesoxib - valdesoxib sodium.

Освен това едновременното прилагане с valdesoxib няма клинично значим ефект върху чернодробния или чревния CYP3A4-медиран метаболизъм на перорално приемания midazolam. Valdesoxib няма значим ефект върху фармакокинетиката както на phentanyl IV така и на alphentanil IV (субстрати на CYP3A4), прилагани едновременно с valdesoxib sodium IV.

Инхалационни анестетици: Не са правени формални проучвания за взаимодействие. В проучванията, при които valdesoxib е прилаган предоперативно, не са наблюдавани доказателства за фармакодинамични взаимодействия между valdesoxib и инхалационните анестетици азотен оксид и isoflurane. (виж раздел 5.1)

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Подобно на другите лекарствени продукти, инхибиращи циклооксигеназа-2, valdesoxib не се препоръчва на жени, които се опитват за забременеяване (вж. раздел 4.4, 5.1 и 5.3).

Използването на valdesoxib е противопоказано през последните три месеца от бременността, тъй като както и при други лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновия синтез, може да се предизвика преждевременно затваряне на дуктус артериозус или отслабване на маточните контракции (протрахирано раждане). (виж раздел 4.3, 5.1 и 5.3). Valdesoxib не следва да се използва по време на първите две тримесечия от бременността или раждането освен ако потенциалната полза за пациентката не надхвърля потенциалния риск за плода.

Няма достатъчно данни за използването на valdesoxib при бременни жени по време на раждане. Проучванията с животни показват ефект върху репродуктивността (виж раздел 5.1 и 5.3). Потенциалният риск при хората не е известен.



Кърмене:

Valdecoxib и активният метаболит на valdecoxib се екскретират в млякото на плъхове. Не е известно дали valdecoxib се екскретира в човешкото мляко. Valdecoxib не трябва да се прилага при жени, които кърмят. (виж раздел 4.3 и 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите на valdecoxib върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак пациенти, които имат замаяване, виене на свят или сънливост по време на лечение с valdecoxib трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничната безопасност на valdecoxib е била оценена при над 10 000 пациенти, от които над 2500 с артрит са били лекувани в продължение на повече от 6 месеца и повече от 600 пациенти с артрит са били лекувани поне 1 година.

Следните нежелани реакции са имали по-висока честота, сравнено с плацебо, и са съобщени сред 4824 пациента, приемали valdecoxib 10 mg до 40 mg като единична или многократна доза (до 80 mg дневно) в 24 плацебо-контролирани проучвания при остра болка (от зъбен произход, гинекологична, след репонирание на херния, ортопедична хирургия или при байпас на коронарна артерия, както и при първична дисменорея) или при артрит (остеоартрит и ревматоиден артрит). Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции при проучванията за остра болка и артрит е съответно 2,3% и 6,8% при пациентите на терапия с valdecoxib и 1,6% и 6% при пациентите, получаващи плацебо.

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Автономна нервна система: сухота в устата, хипертония.

Организмът като цяло: периферен оток.

Гастро-интестинален тракт: чувство за пълнота, абдоминална болка, алвеоларен остейт, диария, диспепсия, оригване, гадене.

Психиатрични: безсъние, сънливост.

Еритроцити: анемия.

Дихателна система: кашлица, фарингит, синусит.

Кожа и кожни придатъци: сърбеж, обрив.

Отделителна система: уринарна инфекция.

Нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Автономна нервна система: усложнена хипертония, синкоп.

Организмът като цяло: патологична серозна секреция от стерналната рана, усложнена алергия, генерализиран оток, отток около очите, инфектиране на раната.

Сърдечно-съдова система: сърдечна недостатъчност.

Централна и периферна нервна система: хипертония, хипоестезия, парестезии

Гастро-интестинален тракт: дуоденит, гастроентерит, гастродуоденални улцерации, гастроезофагиален рефлукс, стоматит.



Сърдечна честота и ритъм: палпитации.

Черен дроб и жлъчка: повишени стойности на AST, ALT.

Метаболитни и хранителни: увеличение на алкална фосфатаза, увеличена урея, повишен креатинин, повишена креатинфосфокиназа, увеличение на телесното тегло.

Тромбоцити, кръвене и съсирване: екхимози.

Психиатрични: тревожност, обърканост, нервност.

Обща устойчивост на организма: монолиаза, вирусни инфекции.

Дихателна система: бронхоспазъм, пневмония.

Кожа и кожни придатъци: уртикария.

Нарушения на сетивността: промяна във вкуса.

Отделителна система: албуминурия, хематурия, олигурия.

Съдови (екстракардиални): хематом.

Очи: замъглено зрение, конюнктивит.

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Централна и периферна нервна система: дисфония.

Гастро-интестинален тракт: хематохезия (изхождане на кръвави изпражнения), хематемеза, интестинална обструкция.

Тромбоцити, кръвене и съсирване: тромбоцитопения.

Психиатрични: депресия.

Кожа и кожни придатъци: ангиоедем, фоточувствителност.

Урогенитални: нефрит.

Съдови (екстракардиални): мозъчно-съдови нарушения.

Левкоцити и PЕС: левкопения.

След аорто-коронарен байпас пациенти, приемащи valdecoxib 80 mg/дневно, може да имат по-висок риск от нежелани лекарствени реакции като мозъчно-съдови инциденти, нарушения в бъбречната функция или усложнения, свързани с гръдната рана.

Следните редки сериозни нежелани лекарствени реакции са описани във връзка с употребата на НСПВС и не могат да бъдат изключени за valdecoxib: остра бъбречна недостатъчност, хепатит.

При постмаркетинговото наблюдение са съобщени следните реакции: анафилактични реакции, ангиоедем, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит и токсична епидермална некролиза (вж. раздел 4.3 и 4.4).

4.9 Предозиране

Не са описани случаи на предозиране.

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат подложени на симптоматично и поддържащо лечение. Valdecoxib не се отстранява чрез хемодиализа. Диуретици или алкализирането на урината може да не са от полза поради високия процент на свързване на valdecoxib с протеините.



5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група : Coxibs (коксиби), АТС код: M01AH03

Механизмът на действие на valdecoxib е чрез инхибиране на циклооксигеназа-2 (COX-2) – медиацията простагландинов синтез. Циклооксигеназата отговаря за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която се индуцира от про-възпалителни стимули и се определя като отговорна за синтеза на простаноидните медиатори на болката, възпалението и фебрилитета. В терапевтични дози valdecoxib е селективен COX-2 инхибитор както на периферните, така и на централните простагландини и не инхибира COX-1, като по този начин предпазва COX-1 зависимите физиологични процеси в тъканите, най-вече в стомаха, червата и тромбоцитите. Също така се смята, че COX-2, участва в овулацията, имплантирането на яйцеклетката и затварянето на дуктус артериозус, както и във функциите на централната нервна система (индуциране на треска, усещането за болка и познавателните функции).

Остеоартрит: Действието на valdecoxib е оценено в 6 двойно-слепи, рандомизирани контролирани проучвания, в които около 2670 пациенти с остеоартрит са лекувани в продължение на 6 до 52 седмици. Valdecoxib 10 mg и 20 mg веднъж дневно показва значително подобрене в сравнение с плацебо и ефект, подобен на този при паргохеп 500 mg два пъти дневно, при обща оценка на болката, сковаността и физическата активност в две проучвания с продължителност 12 седмици при пациенти с остеоартрит на тазобедрените и коленните стави. Облекчение на артритната болка се съобщава до 24 часа от приемането на първата доза. При 26-седмично проучване при пациенти с остеоартрит на коленните и тазобедрените стави (някои от които са имали и остеоартрит на ръката и/или гръбначния стълб), valdecoxib 10 mg и 20 mg веднъж дневно е показал ефект клинично сравним с diclofenac 75 mg два пъти дневно.

Ревматоиден артрит: Valdecoxib е оценен в 5 двойно-слепи, рандомизирани контролирани проучвания, при които 2684 пациенти са лекувани с valdecoxib в продължение на 6 до 26 седмици. Две 12-седмични проучвания показват, че ефектът на valdecoxib 10 mg и 20 mg е по-добър от плацебо и подобен на паргохеп 500 mg два пъти дневно при обща оценка на клинични, лабораторни и функционални показатели при ревматоиден артрит, както и за показателя намаляване на ставната болка и чувствителност. В едно 26-седмично проучване valdecoxib 20 mg и 40 mg един път дневно е показал ефект, подобен на този на diclofenac 75 mg два пъти дневно. Valdecoxib 40 mg, обаче, не е показал допълнителни предимства пред valdecoxib 20 mg. Valdecoxib е използван ефективно в комбинация с кортикостероиди и/или болестомодифициращи анти-ревматични лекарства (DMARDS) като methotrexate, златни соли и hydroxychloroquine.

Първична дисменорея: При първична дисменорея за облекчаване на менструалната болка повечето пациентки се нуждаят само от еднократна доза от 40 mg valdecoxib.

Проучвания върху гастроинтестиналния тракт: В две 12-седмични проучвания върху 1866 пациенти с остеоартрит, честотата на ендоскопски доказаните гастродуоденални язви при valdecoxib 10 mg и 20 mg един път дневно (3-7%) е статистически значимо по-ниска в сравнение с паргохеп 500 mg два пъти дневно (13%), ibuprofen 800 mg три пъти дневно (16%) или diclofenac 75 mg два пъти дневно (17%). При плацебо групата честотата е 6-7%.

В 26-седмично проучване с ендоскопия на 14 седмици при 1217 пациенти с остеоартрит или ревматоиден артрит, приемащи valdecoxib 20 mg и 40 mg два пъти дневно или паргохеп 500 mg два пъти дневно, честотата на гастродуоденалните



язви е била значително по-ниска при пациентите, приемащи valdecoxib и в двете дозировки (съответно 4% и 8%) в сравнение с тези на терапия с naproxen (18%). Във второ 26-седмично проучване, при което ендоскопията е направена само в края на проучването при 722 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с valdecoxib 20 mg и 40 mg веднъж дневно или diclofenac 75 mg два пъти дневно, честотата на гастродуоденалните язви е значително по-ниска при пациентите, приемащи valdecoxib и в двете дозировки (4-6%) в сравнение с пациентите, приемали diclofenac (16%).

В един проспективен анализ на 7434 пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит, включени в 8 контролирани проучвания с продължителност от 12 до 26 седмици, годишната честота на язвените усложнения (масивно кървене, перфорация или обструкция) при лечение с valdecoxib 5-80 mg дневно е значително по-ниска (0,67%), отколкото годишната честота при другите НСПВС, използвани за сравнение (1,97%): naproxen 500 mg два пъти дневно, ibuprofen 800 mg три пъти дневно и diclofenac 75 mg два пъти дневно. Въпреки по-високата численост на тези усложнения, valdecoxib 5-80 mg дневно не е статистически значимо различен от плацебо (0,0%).

Терапевтичната доза при остеоартрит и ревматоиден артрит варира в рамките на 10 mg до 20 mg дневно.

Бъбречни ефекти: Ефектите на valdecoxib върху бъбреците, сравнени с плацебо и конвенционални НСПВС са оценени чрез проспективен обединяващ анализ на предварително дефинирани бъбречни събития от 5 плацебо- и активно-контролирани 12-седмични проучвания върху артрит, обхващащи 1806 пациенти с остеоартрит или ревматоиден артрит, приемали valdecoxib 10 mg или 20 mg дневно. Честотата на бъбречните събития, наблюдавана при този анализ при valdecoxib 10 mg или 20 mg дневно (3-4%), ibuprofen 800 mg три пъти дневно (7%), naproxen 500 mg два пъти дневно (2%) и diclofenac 75 mg два пъти дневно (4%) е значително по-висока, отколкото при плацебо групата (1%). Във всички терапевтични групи повечето от бъбречните събития са се дължали или на поява на оток или на влошено кръвно налягане.

Проучвания за ефектите върху тромбоцитите: Поредица от малки, многодозови проучвания при здрави млади или в напреднала възраст (≥ 65 год.) хора, приемали valdecoxib (10 mg до 40 mg два пъти дневно) - еднократна или многократна доза до 7 дни, показват, че valdecoxib няма ефект върху тромбоцитната агрегация или времето на кървене, сравнено с плацебо.

Разликата в тромбоцитната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и COX-2 селективните инхибитори може да се окаже клинично значима при пациенти с риск от тромбемболия. COX-2 селективните инхибитори намаляват формирането на системен (и следователно, вероятно и ендотелен) простаглицлин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено. Дългосрочната употреба (6 до 52 седмици) на valdecoxib при пациенти с остеоартрит и ревматоиден артрит не е свързана с повишен риск от сериозна сърдечно-съдова заболяемост, независимо от подлежащия сърдечно-съдов риск: годишната честота на нежеланите събития от страна на миокарда, периферните и мозъчните съдове при приложение на 10 mg valdecoxib (1,2%) и 20 mg valdecoxib (1,0%) е подобна на COX-1 инхибиращите НСПВС naproxen 500 mg два пъти дневно, ibuprofen 800 mg три пъти дневно и diclofenac 75 mg два пъти дневно (2%). Честотата при плацебо групата е 1,2%.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Valdecoxib се абсорбира бързо, като достига максимална плазмена концентрация след около 3 часа. Абсолютната бионаличност на valdecoxib е 83% след перорално



приложение. Храненето не оказва значим ефект както върху максималната плазмена концентрация (C_{max}), така и върху степента на абсорбция (AUC), когато valdecoxib е приеман с храна, богата на мазнини, но времето за достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) се удължава с 1-2 часа. Приложението на valdecoxib с антиацид (алуминиево-магнезиев хидроксид) не оказва съществено влияние върху скоростта или степента на абсорбция на valdecoxib.

Бионаличността на valdecoxib, приложен перорално, не е клинично значимо различна в сравнение с valdecoxib, приложен интравенозно под формата на лекарствения прекурсор - parecoxib sodium.

Приблизителната пропорционалност на дозата спрямо плазмената експозиция на valdecoxib (AUC) е наблюдавана след прилагане на еднократни дози valdecoxib. При многократни дози (до 100 mg/дневно в продължение на 14 дни) AUC на valdecoxib се увеличава нелинейно при дози над 10 mg два пъти дневно. Подобно на AUC при еднократните дози, тези нелинейни увеличения от 25-45% не се считат за клинично значими и не налагат намаление на дозата. Равновесните плазмени концентрации на valdecoxib се достигат преди четвъртия ден от приложението.

Разпределение

Обемът на разпределение на valdecoxib е около 55 литра. Свързването с плазмените протеини (основно с албумин) е около 98% и не зависи от концентрацията в дадения диапазон (21-2384 ng/ml). Valdecoxib и неговият активен метаболит се разграждат главно в еритроцитите, което води до съотношение кръв/плазма около 2.

Установено е, че valdecoxib преминава през плацентарната бариера при плъхове и зайци. Valdecoxib е открит и в цереброспиналната течност на плъхове.

Метаболизъм

Valdecoxib се подлага на екстензивен чернодробен метаболизъм, включващ множество пътища, включително цитохром P450 (CYP)-зависими (CYP 3A4 и CYP2C9) изоензими, както и директно глюкорониране на сулфонамидната група. При многократно дозиране няма клинично значима автоиндукция на метаболизма на valdecoxib.

В човешката плазма е установен един активен метаболит на valdecoxib в количество около 10% от концентрацията на valdecoxib. Този метаболит, който е по-слаб COX-2 селективен инхибитор от valdecoxib, също подлежи на екстензивен метаболизъм и представлява по-малко от 2% от дозата на valdecoxib, екскретирана в урината и изпражненията. При многократно дозиране той показва почти линейна кинетика и време на полуживот, подобно на valdecoxib. Поради неговата ниска концентрация в системното кръвообръщение се приема, че не повлиява съществено профила на безопасност или ефективност на valdecoxib.

Отделяне

Valdecoxib се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм, като по-малко от 5% от дозата се екскретира в урината и изпражненията в непроменен вид. Около 70% от дозата се екскретира в урината като неактивни метаболити, от които около 20% като valdecoxib N-глюкоронид. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) е около 8-11 часа, а плазменият клирънс (CL_p) около 6 l/h.

Пациенти в напреднала възраст

Valdecoxib е прилаган на 2 500 пациенти в напреднала възраст (65-92 години) при фармакокинетични и терапевтични проучвания. При здрави доброволци в напреднала възраст, установеният перорален клирънс на valdecoxib е намален, което води до приблизително 40% по-висока плазмена експозиция (AUC) на



valdesoxib в сравнение със здрави млади доброволци. Когато се преизчисли спрямо телесната маса, равновесната плазмена експозиция е 16% по-висока при възрастните доброволци от женски пол в сравнение с възрастните доброволци от мъжки пол (виж раздел 4.2)

Бъбречни увреждания

Тъй като бъбречното елиминиране на valdesoxib не е от значение за неговото отстраняване от организма, не са наблюдавани клинично значими промени в клирънса на valdesoxib при пациенти с тежки бъбречни увреждания или при пациенти на диализа. В допълнение, прилагането на valdesoxib не е довело до значима промяна в средния креатининов клирънс при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (виж раздел 4.2).

Чернодробни увреждания

Трябва да се използва най-малката препоръчителна доза (10 mg веднъж дневно) при остеоартрит и ревматоиден артрит, а при първична дисменорея дозата не трябва да надхвърля 20 mg дневно, тъй като плазмената експозиция на valdesoxib е била значително увеличена (130%) при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормално функциониращ черен дроб. Пациенти с тежки чернодробни увреждания не са изследвани и поради това употребата на valdesoxib при пациенти с тежки чернодробни увреждания е противопоказана. (виж раздел 4.2 и 4.3)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на конвенционалните изследвания за безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност или канцерогенност, не показват особен риск за хора.

При проучвания върху токсичността при многократен прием са наблюдавани нежелани събития от страна на гастроинтестиналния тракт и бъбреците, подобно на другите COX-инхибитори, и са се появили при дози 2 до 5 пъти по-големи от терапевтичната експозиция при хронично лечение с 20 mg дневно при хора. В тези проучвания системната експозиция за valdesoxib се увеличава с продължителността на дозиране и е свързана с увеличаване на наблюдаваните нежелани събития. Лечението с valdesoxib беше свързано с влошаване и забавяне на зарастването на кожните инфекции, ефект вероятно свързан с инхибирането на COX-2.

Тестове за репродуктивна токсичност показват редуцирана овулация, имплантация и брой живи фетуси (увеличен брой пред- и постимплантационни загуби и тенденция за увеличение на ранните резорбции) при плъхове, като липсва токсичност за майката при нива на експозиция за valdesoxib подобни на тези при хора на продължителна терапия в доза 20 mg/дневно. Ефектите върху овулацията са били обратими. Valdesoxib не уврежда фертилитета при мъжки плъхове, включително броя, подвижността и морфологията на сперматозоидите.

Valdesoxib няма тератогенен ефект при плъхове и зайци. При зайци, обаче, се наблюдава по-висока честота на резорбциите, намален брой зайчета, родени наведнъж, леко намалено телесно тегло на фетуса и увеличена честота на скелетни малформации, която може да е свързана с терапията, при дози, които не са били токсични за майката.

Еднократна доза valdesoxib, приложена при кърмещи плъхове, е дала концентрации в млякото на valdesoxib и негов активен метаболит, подобни на тези в майчината плазма.



В пери/постнатално проучване при плъхове се наблюдава увеличена честота на постнаталната смъртност на малките при около 5 до 7 пъти по-голяма терапевтична експозиция от тази за хора при 20 mg/ден. При всички групи с *valdesoxib* е наблюдавано по-дълго износване.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch (maize), croscarmellose sodium и magnesium stearate.

Филмовото покритие съдържа titanium dioxide (E171), hypromellose (E464), macrogol 400, polysorbate 80 (E433), iron oxide yellow (E172).

6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални указания за съхранение.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

2 или 5 таблетки в блистери от PVC/алуминиево фолио.

300 и 500 таблетки в бутилки от HDPE.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia-Pfizer EEIG
Hillbottom Road
High Wycombe
Buckinghamshire HP 12 4PX
United Kingdom

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешаване за употреба

10. Дата на (частична) актуализация на текста

