

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE,
EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE OG NORGE OG
ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Vioxx 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Østrig	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Flogoxxa	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Flogoxxa	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxxdolor	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxxdolor	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Meroxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Meroxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Meroxx	25 ml/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederlandene	Vioxxalt	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxxalt	50 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene				
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Rofecoxib, MSD	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Rofecoxib, MSD	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Ceoxxa	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Ceoxxa	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene				
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Vioxxakut	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederlandene	Vioxxakut	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvei</u>
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Meorox	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Meorox	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Meorox	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrig	Meorox	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Ceox 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Ceox 50 mg Tabletten	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 12,5 mg/5 ml	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Suspension zum Einnehmen			
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Peroxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Peroxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grækenland	Peroxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Iceland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	2003 P.C., Haarlem, Nederlandene				
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Vioxxakut	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Vioxxakut	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Iseland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederlandene	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Det Forenede Kongerige				
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia)	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien				
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien	Coxxil	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien	Coxxil	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien				
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien	Coxxil	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Dolcoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Dolcoxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Miraxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italien	Miraxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italien	Dolostop	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italien	Dolostop	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgien	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgien	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Belgien	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Foldoxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien				
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Foldoxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Flogoxxa	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Flogoxxa	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Vioxxdolor	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Vioxxdolor	50 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien				
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Balasyx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Balasyx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasyx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	2003 P.C. Haarlem Nederlandene				
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Balasy 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Ceox 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Ceox 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Viox acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Viox acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Viox	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Viox	25 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Nederlandene				
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	12,5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	12,5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Ceox	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Ceox	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx AC	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx AC	50 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	25 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugal	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena 2745-558 Portugal	Coxxil	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo	Coxxil	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	2770-192 Paço d'Arcos - Portugal Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Coxxil	25 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19- P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Trioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Trioxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	25 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Movtor 25 mg	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Movtor 50 mg	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Ceoxx 25 mg	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Ceoxx 50 mg	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 25 mg	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	12,5 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxx	25 mg/ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Ceox	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Ceox	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxxakut	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederlandene	Vioxxakut	50mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige Det Forenede Kongerige	Axxel	12,5 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Axxelor	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Axxelor	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Coxxid	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Coxxid	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Coxxid	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Movtor	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Movtor	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxx	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxxacute	25 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Det Forenede Kongerige	Vioxxacute	50 mg	Tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB OG VALDECOXIB

- INDLEDNING

COX-2 hæmmere celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib og valdecoxib udgør en forholdsvis ny gruppe stoffer, hvis fælles farmakologiske virkning er selektiv hæmning af cyclooxygenase-2. COX-2-hæmmere er blevet indført i klinisk praksis til behandling af patienter med kroniske inflammatoriske degenerative sygdomme som reumatoid arthritis og osteoartrose.

Rofecoxib og celecoxib blev først godkendt i EU til disse indikationer, efterfulgt af rofecoxib til behandling af akutte smerter og smerter ved primær dysmenorré. Etoricoxib blev senere i visse EU-medlemsstater godkendt til reumatiske sygdomme, herunder arthritis urica. Valdecoxib er godkendt til reumatiske indikationer og primær dysmenorré og blev godkendt efter, at proceduren for indbragte sager blev indledt. Parecoxib, der er et prodrug til valdecoxib, er godkendt til korttidsbehandling af postoperative smerter ved intravenøs eller intramuskulær anvendelse. Celecoxib blev godkendt i oktober 2003 som lægemiddel til sjældne sygdomme til indikationen (familier adenomatøs polyposis).

COX-2-hæmmere er undersøgt i store kliniske undersøgelser, og der foreligger i dag en omfattende mængde data - toksikologiske, farmakologiske, kliniske og epidemiologiske. Ved den første godkendelse forelå der ikke tilstrækkelige data til dokumentation af den langsigtede gavnlige virkning ved behandling af reumatoid arthritis og osteoarthritis sammenlignet med de sædvanlige NSAIDs. Desuden havde man kun begrænset kendskab til tolerabiliteten af COX-2-hæmmere under normal brug, dvs. uden for de kliniske undersøgelser, ligesom det er tilfældet med alle nye kemiske stoffer, der indføres i bred klinisk praksis. Der er udført store kliniske undersøgelser (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac eller ibuprofen) med anvendelse af høje doser, og resultaterne er publiceret og omhandler specielt den gastrointestinale tolerabilitet.

I juli 2002 anmodede Frankrig CPMP om at fremsætte en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, om hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, i forbindelse med en revurdering af benefit/risk-forholdet for denne klasse af produkter.

CPMP besluttede på sit møde den 23.-25. juli 2002 at indlede en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende COX-2-hæmmere (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib). De udpegede spørgsmål vedrørte den gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhed. I oktober 2002 fremsatte CPMP yderligere spørgsmål vedrørende alvorlige hypersensitivitetsreaktioner (anafylaksi og angioødem) og alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og eksfoliativ dermatitis, hos patienter behandlet med COX-2-hæmmere.

- SPØRGSMÅL VEDRØRENDE VIRKNINGER

Der er blevet påvist effekt af rofecoxib til behandling af reumatoid arthritis eller osteoarthritis, akutte smerter og smerter som følge af primær dysmenorré. Virkningen var større end af placebo og svarede til virkningen af ikke-selektive NSAIDs (diclofenac, naproxen, ibuprofen) i sammenlignende kliniske undersøgelser med ækvipotent dosering og behandlingsvarighed.

- **SPØRGSMÅL VEDRØRENDE SIKKERHED**

Gastrointestinal toksicitet

De foreliggende oplysninger tydede på, at der ikke er blevet påvist væsentlige og vedholdende fordele med hensyn til gastrointestinale virkninger af COX-2-hæmmere sammenlignet med konventionelle NSAIDs. De kliniske oplysninger, der blev forelagt specielt for rofecoxib, var forenelige med, at stoffet har fordele sammenlignet med naproxen med hensyn til gastrointestinal påvirkning. Den gavnlige gastrointestinale virkning var dog mindre i sammenligning med diclofenac.

CPMP besluttede, at der for alle COX-2-hæmmere tilføjes en generel udtalelse om patienter med risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber".

Det vides ikke, om den gastrointestinale toksicitetsprofil af COX-2-hæmmere anvendt sammen med acetylsalicylsyre er ringere end af konventionelle NSAIDs anvendt sammen med acetylsalicylsyre, men ingen vidnesbyrd tyder på, at den skulle være bedre. På grundlag af de nuværende oplysninger om rofecoxib bør produktoplysningerne ajourføres, så de omfatter af muligheden for større gastrointestinal toksicitet end af COX-2-hæmmere eller acetylsalicylsyre anvendt hver for sig.

I fortsættelse af drøftelserne og ud fra en vurdering af de forelagte oplysninger for de øvrige COX-2-hæmmere besluttede CPMP at ajourføre teksten i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" i produktresuméet om anvendelse af alle COX-2-hæmmere sammen med acetylsalicylsyre.

Kardiovaskulær toksicitet

De foreliggende prækliniske data gav anledning til betænkelighed med hensyn til kardiovaskulær sikkerhed, navnlig myokardieinfarkt (MI), men de opnåede resultater har ofte været modstridende. Forskellen i antithrombocytaktivitet mellem visse COX-1-hæmmende NSAIDs og selektive COX-2-hæmmere kan have klinisk betydning for patienter med risiko for thromboemboliske reaktioner.

Der kan anses for at være en klar tendens i retning mod en højere samlet kardiovaskulær risiko, navnlig en risiko for myokardieinfarkt (MI), i tilknytning til anvendelsen af rofecoxib i sammenligning med naproxen. I modsætning til COX-1-hæmmende NSAIDs har COX-2-hæmmere, herunder rofecoxib, ingen antithrombocytvirkning i terapeutisk dosering. COX-2-hæmmere kan anses for at have lidt større kardiovaskulær risiko end konventionelle NSAIDs. Derfor skal produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, herunder rofecoxib, ændres, i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" ved tilføjelse af en advarsel for patienter med tidligere kardiovaskulær sygdom og patienter, som anvender acetylsalicylsyre i lav dosering til forebyggelse af thromboemboliske sygdomme.

Hypersensitivitet og alvorlige hudreaktioner

For rofecoxib har der i de kliniske undersøgelser kunnet iagttages et beskedent antal hudreaktioner eller overfølsomhedsreaktioner. Spontane indberetninger var heller ikke særlig hyppige for rofecoxib.

Der er endvidere indberettet enkeltstående tilfælde af alvorlige kutane reaktioner, dvs. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i forbindelse med rofecoxib. De absolutte tal og den anslåede hyppighed tyder på, at sådanne bivirkninger optræder meget sjældent, og hyppigheden ser ikke ud til at være anderledes end for konventionelle NSAIDs.

For at sikre, at man i klinisk praksis er opmærksom på denne potentielt livstruende bivirkning, besluttede CPMP, at der for samtlige COX-2-hæmmere indsættes en generel redegørelse om hypersensitivitet og alvorlige hudreaktioner i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".

HARMONISERET ORDLYD AF PRODUKTRESUMÉER for alle COX-2-hæmmere

Efter vurderingen af de fremlagte oplysninger om celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib vedtog CPMP en harmoniseret ordlyd til indsættelse i produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, som er omfattet af den indbragte sag eller omfattet af den faglige vurdering. Ordlyden for rofecoxib er følgende:

Afsnit 4.4 “Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, bør patienter, der behandles med rofecoxib, kontrolleres efter dosisøgning og ved manglende effektøgning bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se afsnit 4.2).

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforationer, ulcera og blødninger (PUB)], nogle med fatal udgang, hos patienter behandlet med rofecoxib.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs: Ældre, patienter som får andre NSAIDs eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger med rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, når de tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Da rofecoxib ikke hæmmer trombocyttaggregationen bør antithrombotisk behandling (f.eks. acetylsalicylsyre) ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes til patienter, der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulær eller thrombotiske hændelser (tidligere myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertelidelse, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært tilfælde, cerebral iskæmi, koronar bypass kirurgi eller perifer vaskulær kirurgi). Det bør dog anføres, at samtidig brug af rofecoxib 25 mg plus lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) giver en øget incidens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 4.5 og 5.1).

Der bør udøves forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft iskæmisk hjertelidelse på grund af den ovenfor anførte farmakodynamiske profil af selektive COX-2 hæmmere. Passende forholdsregler bør tages og seponering af behandlingen med rofecoxib bør overvejes, hvis der er kliniske tegn på forværring af specifikke kliniske symptomer i disse patienters tilstand.

I forbindelse med brugen af NSAIDs herunder rofecoxib er der efter markedsføring indberettet alvorlige hudreaktioner, inkludis exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse (se afsnit 4.8). Der er indberettet hypersensitivitsreaktioner (anafylakse og angioødem) hos patienter som får rofecoxib (se afsnit 4.8). Rofecoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

Afsnit 5.1 “Farmakodynamiske egenskaber”

Rofecoxib er, inden for det kliniske dosisinterval, en oral selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

Cyclo-oxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsageligt har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktion og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerte opfattelsen og kognitiv funktioner). Det spiller muligvis en rolle i ulcusheling. COX-2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Forskellen i antithrombocyttaktivitet mellem visse COX-1 hæmmende NSAIDs og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thrombotiske hændelser (se afsnit 4.4). COX-2 hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed mulige endothel derivede) prostacykliner uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen, der var indbragt i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.
- Udvalget fandt ikke, at der burde tilføjes nye kontraindikationer i nogen af de pågældende produktresuméer.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den gastrointestinale sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende risikoen for myokardieinfarkt.
- Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes/ændres en advarsel om mulige alvorlige hudreaktioner og hypersensitivitetsreaktioner fremkaldt af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.
- Udvalget fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib fortsat er gunstigt.

anbefalede CPMP derfor udstedelse eller opretholdelse af ansøgningerne/markedsføringstilladelserne for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende rofecoxib til symptomatisk behandling af osteoarthritis (OA), reumatoid arthritis (RA), akutte smerter og smerter som følge af primær dysmenoré som ændret i overensstemmelse med det reviderede produktresumé, der fremgår af bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME

BEMÆRK:

DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ DET TIDSPUNKT.

EFTER EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VIL DETTE PRODUKTRESUME BLIVE OPDATERET OM NØDVENDIGT AF MYNDIGHEDERNE I MEDLEMSSTATERNE. DETTE PRODUKTRESUME REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE TEKST.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Handelsnavn (se annex 1)> 25 mg tabletter

<Handelsnavn (se annex 1) > 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder rofecoxib 25 mg eller 50 mg.

Hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

50 mg: Orange, rund tablet, <mærket "MSD 744" på den ene side>.

25 mg: Gul, rund tablet, <mærket "MSD 741" på den ene side>.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lindring af akut smerte.

Lindring af smerte som skyldes primær dysmenorré.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<HANDELSNAVN> administreres oralt.

<HANDELSNAVN> kan indtages med eller uden mad.

<HANDELSNAVN> bør ikke bruges sammen med andre lægemidler som indeholder det samme aktive stof - rofecoxib.

<HANDELSNAVN> er indiceret til anvendelse i den akutte symptomatiske fase (almindeligvis ikke i mere end 5 dage). Kronisk anvendelse af <HANDELSNAVN> 50 mg daglig anbefales ikke.

Akut smerte

Anbefalet startdosis til voksne er 50 mg, én gang daglig. Efterfølgende doser bør være 25 eller 50 mg, én gang daglig. Daglig dosis bør ikke overskride 50 mg.

Primær dysmenorré

Anbefalet dosis er 25 eller 50 mg, én gang daglig. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 50 mg.

<HANDELSNAVN> kan være mest effektiv hos patienter med mild til moderat akut smerte. Hos patienter med stærke akutte smerter har <HANDELSNAVN> vist sig at kunne reducere anvendelsen af narkotiske lægemidler selv om det ikke kan erstatte dem (se afsnit 5.1).

Ældre patienter

Til ældre patienter (>65 år) bør den lave dosis (25 mg daglig) anvendes initialt. Der bør udvises forsigtighed når den daglige dosis øges fra 25 mg til 50 mg til ældre.

Leverinsufficiens

Se afsnit 4.3.

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatininclearance 30-80 ml/min (se afsnit 4.4 og 5.2). <HANDELSNAVN> er kontraindiceret hos patienter med creatininclearance <30 ml/min (se afsnit 4.3).

Børn

<HANDELSNAVN> er ikke indiceret til børn.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt hypersensitivitet over for den aktive substans eller et af hjælpestofferne (se afsnit 6.1).
- Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Patienter, som tidligere har haft bronchospasmer, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergiske reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller NSAIDs herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.
- 3. trimester af graviditeten og under amning (se afsnit 4.6 og 5.3).
- Leverdysfunktion.
- Anslået renal creatininclearance <30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsygdom.
- Svær kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA III-IV).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, bør patienter, der behandles med rofecoxib, kontrolleres efter dosisøgning og ved manglende effektøgning bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se afsnit 4.2).

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforationer, ulcera og blødninger (PUB)], nogle med fatal udgang, hos patienter behandlet med rofecoxib.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs: Ældre, patienter som får andre NSAIDs eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger med rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, når de tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Da rofecoxib ikke hæmmer trombocytaggregationen bør antithrombotisk behandling (f.eks. acetylsalicylsyre) ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes til patienter, der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulær eller thrombotiske hændelser (tidligere myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertelidelse, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært tilfælde, cerebral iskæmi, koronar bypass kirurgi eller perifer vaskulær kirurgi). Det bør dog anføres, at samtidig brug af rofecoxib 25 mg plus lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) giver en øget incidens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 4.5 og 5.1).

Der bør udøves forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft iskæmisk hjertelidelse på grund af den ovenfor anførte farmakodynamiske profil af selektive COX-2 hæmmere. Passende forholdsregler bør tages og seponering af behandlingen med rofecoxib bør overvejes, hvis der er kliniske tegn på forværring af specifikke kliniske symptomer i disse patienters tilstand.

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opretholdelse af renal perfusion. Hvis der er kompromitteret renal perfusion, kan administration af rofecoxib derfor forårsage reduktion i prostaglandindannelsen og sekundært i den renale blodgennemstrømning, og dermed forårsage nedsat nyrefunktion. Patienter med allerede eksisterende signifikant nedsat nyrefunktion, inkompenaseret hjertesvigt eller cirrhosis, har størst risiko for denne respons. Monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter bør overvejes.

Der bør udvises forsigtighed når behandling med rofecoxib initieres hos betydeligt dehydrerede patienter. Det anbefales at rehydrere patienterne inden påbegyndelse af behandling med rofecoxib.

Væskeretention, ødem og hypertension er set hos patienter i behandling med rofecoxib. Disse effekter synes at være dosisrelaterede og ses med øget frekvens i forbindelse med kronisk anvendelse og ved anvendelse af højere terapeutiske doser. Rapporteringsfrekvensen for hypertension behandlet med rofecoxib har været den samme, eller lejlighedsvis, lidt højere end for nogle andre NSAID i sammenlignelige doser. Da behandling med rofecoxib kan medføre væskeretention, bør der udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel eller hypertension i anamnesen og hos patienter med allerede eksisterende ødem af anden årsag. Rofecoxib bør initieres med lavest anbefalede dosis hos disse patienter (se afsnit 4.5)

Der bør udføres hensigtsmæssig kontrol, når rofecoxib anvendes til ældre og til patienter med nyre-, lever- eller hjertedysfunktion (se afsnit 4.2 og 4.3).

I forbindelse med brugen af NSAIDs herunder rofecoxib er der efter markedsføring indberettet alvorlige hudreaktioner, inklusiv exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse (se afsnit 4.8). Der er indberettet hypersensitivitetsreaktioner (anafylakse og angioødem) hos patienter som får rofecoxib (se afsnit 4.8). Rofecoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

Rofecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Der bør udvises forsigtighed når rofecoxib administreres samtidig med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.5).

Rofecoxib kan, ligesom andre lægemidler som hæmmer cyklooxygenase/prostaglandinsyntesen, ikke anbefales til kvinder, der planlægger at blive gravide (se afsnit 4.6, 5.1 og 5.3).

Der er rapporteret stigninger i ALAT og/eller ASAT (ca. 3 gange eller mere end den øvre normalgrænse) hos ca. 1% af patienterne i kliniske undersøgelser med rofecoxib. Patienter med symptomer og/eller tegn på leverinsufficiens eller med unormal leverfunktionstest, bør vurderes for vedvarende unormale leverfunktionstests. Ved vedvarende unormale leverfunktionstests (tre gange den øvre grænse for normalen) bør rofecoxib seponeres.

Børn

Rofecoxib er ikke undersøgt hos børn, og bør kun anvendes til voksne.

<Handelsnavn> tabletter indeholder laktose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktoseintolerance, lappisk laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Hos patienter stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var administration af rofecoxib 25 mg daglig associeret med ca. 8% stigning i prothrombin-tid (International Normalised Ratio, INR). Der er rapporteret stigninger i INR, som medførte seponering af warfarinbehandling og som i nogle tilfælde resulterede i ophævelse af antikoagulation hos patienter, der tager kliniske doser af rofecoxib samtidig med warfarin. Der er endvidere rapporteret om isolerede tilfælde af stigninger i INR hos patienter, som

får rofecoxib samtidig med antikoagulationsmidlet fluindion. Patienter, der får orale antikoagulantia, bør derfor monitoreres tæt for prothrombin-tid INR, især i de første få dage, hvor behandling med rofecoxib initieres eller rofecoxibdosis ændres (se afsnit 4.4).

Hos patienter med mild til moderat hypertension var 4 ugers samtidig administration af rofecoxib 25 mg daglig og en ACE-hæmmer (benazepril, 10-40 mg daglig) associeret med et lille fald i den antihypertensive effekt (gennemsnitlig stigning i middelværdien af det arterielle tryk på 2,8 mm Hg) sammenlignet med ved behandling med ACE-hæmmeren alene. Som med andre stoffer, der hæmmer cyclo-oxygenase, kan samtidig administration af en ACE-hæmmer og rofecoxib hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion resultere i yderligere reduktion af nyrefunktionen. Dette er sædvanligvis reversibelt. Disse interaktioner bør tages i betragtning hos patienter, som tager rofecoxib samtidig med ACE-hæmmere.

Samtidig brug af NSAID kan også reducere den antihypertensive effekt af beta-blokkere og diuretika og andre effekter af diuretika. Der findes ingen data om den mulige interaktion mellem rofecoxib og enten beta-blokkere eller diuretika.

Ved steady state havde rofecoxib 50 mg én gang daglig ingen effekt på den anti-thrombotiske effekt af lavdosis acetylsalicylsyre. Samtidig administration af rofecoxib og større doser acetylsalicylsyre eller andre NSAID bør undgås.

Samtidig brug af rofecoxib 25 mg plus lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) resulterer i en øget frekvens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 5.1).

Samtidig administration af ciclosporin eller tacrolimus og NSAID kan øge den nefrotoksiske effekt af ciclosporin eller tacrolimus. Nyrefunktion bør monitoreres, når rofecoxib og et af disse stoffer bruges i kombination.

Farmakokinetiske interaktioner

Effekten af rofecoxib på andre stoffers farmakokinetik

NSAID kan øge plasmakoncentrationen af litium. Erfaring efter markedsføring har vist at rofecoxib kan øge plasmakoncentrationen af lithium.

Rofecoxib doser på 12,5 mg, 25 mg og 50 mg hver dosis administreret daglig i 7 dage havde ingen signifikant effekt på plasmakoncentrationen af methotrexat målt som AUC_{0-24h} hos patienter som fik en enkelt ugentlig dosis af methotrexat på 7,5 mg til 20 mg som behandling af rheumatoid arthritis. Rofecoxib 75 mg (3-6 gange den anbefalede dosis for osteoarthritis), administreret én gang daglig i 10 dage, øgede plasmakoncentrationer af methotrexat ($AUC_{(0-24 \text{ timer})}$) med 23% hos patienter med RA i behandling med methotrexat 7,5-15 mg/uge. Monitorering for methotrexatrelateret toksicitet bør overvejes, når rofecoxib og methotrexat administreres samtidig.

Der er ikke observeret interaktion med digoxin i farmakokinetiske undersøgelser. Patienter med høj risiko for digoxinrelateret toksicitet bør imidlertid monitoreres når rofecoxib og digoxin administreres samtidig.

In vivo data vedrørende rofecoxib/warfarin og rofecoxib/theophyllin interaktioner viser, at rofecoxib muligvis hæmmer CYP1A2 i beskeden grad. Der bør udvises forsigtighed, når rofecoxib administreres samtidig med stoffer der primært metaboliseres via CYP1A2 (for eksempel tacrin, zileuton, olanzapin og clozapin). Rofecoxib 12,5 mg, 25 mg og 50 mg doser administreret én gang daglig i 7 dage øgede plasmakoncentrationerne af theophyllin ($AUC_{0-\infty}$) med 38-60 % hos raske forsøgspersoner, som fik en enkelt 300 mg dosis theophyllin. Passende monitorering af theophyllin plasmakoncentrationer bør overvejes, når behandling med rofecoxib initieres eller ændres hos patienter som får theophyllin.

Rofecoxibs potentiale for hæmning eller induktion af CYP3A4-aktivitet blev undersøgt i humanundersøgelser, hvor der anvendtes oral midazolamtest og intravenøs erythromycin-pustetest. Rofecoxib (25 mg daglig i 12 dage) forårsagede en beskeden induktion af CYP3A4-katalyseret

metabolisme af midazolam, som reducerede midazolams AUC med 30%. Denne reduktion skyldes sandsynligvis øget first pass metabolisme på grund af rofecoxibs induktion af intestinal CYP3A4 aktivitet. Sammenlignet med placebo forårsagede rofecoxib (75 mg daglig i 14 dage) ingen signifikant effekt på erythromycin demethylering, hvilket indikerer, at der ikke er induktion af hepatisk CYP3A4-aktivitet.

Selvom rofecoxib forårsager beskeden induktion af intestinal CYP3A4-aktivitet, forventes farmakokinetikken hos stoffer, der primært metaboliseres via CYP3A4, ikke at påvirkes i en grad, der er af klinisk betydning. Der bør dog udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-substrater.

I interaktionsundersøgelser havde rofecoxib ingen effekt af klinisk betydning for farmakokinetikken af: prednison/prednisolon eller orale kontraceptiva (ethinyløstradiol/ norethindron 35/1).

På baggrund af *in vitro* undersøgelser forventes rofecoxib ikke at hæmme cytokrom P450, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, selvom der ikke foreligger *in vivo* data.

Andre stoffers effekt på rofecoxibs farmakokinetik

Hovedmetaboliseringsvejen for rofecoxib er reduktion til *cis*- og *trans*- dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer). Ved fravær af potente cytochrom P450 (CYP)-induktorer er CYP-katalyseret metabolisme ikke den dominerende metabolismevej for rofecoxib.

Samtidig administration af rofecoxib og rifampicin, en potent CYP-enzyminduktor, forårsagede imidlertid 50% fald i plasmakoncentrationer af rofecoxib. Derfor bør det overvejes at anvende den højeste anbefalede dosis af Rofecoxib ved den angivne indikation, når rofecoxib administreres samtidig med potente induktorer af hepatisk metabolisme.

Administration af ketoconazol (en potent hæmmer af CYP3A4) påvirkede ikke rofecoxibs plasmafarmakokinetik. Cimetidin eller antacida havde ingen effekt af klinisk betydning på rofecoxibs farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Rofecoxib kan, ligesom andre COX-2 hæmmende lægemidler, ikke anbefales til kvinder, der planlægger at blive gravide (se afsnit 5.1).

Brug af rofecoxib er kontraindiceret i graviditetens sidste trimester, da det i lighed med andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan forårsage inertia uteri og præmatur lukning af ductus arteriosus (se afsnit 4.3).

Der foreligger ingen tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af brug af rofecoxib til gravide kvinder, og det bør derfor ikke anvendes under de første 2 trimestre af graviditeten, medmindre det skønnes, at den potentielle gavn for patienten opvejer den potentielle risiko for fostret (se afsnit 5.3).

Amning

Det vides ikke, om rofecoxib udskilles i modermælk. Rofecoxib udskilles i rottemælk. Kvinder, der tager rofecoxib, bør ikke amme (se afsnit 4.3 og 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienter der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de anvender rofecoxib, bør ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Rofecoxib er i kliniske undersøgelser vurderet med hensyn til sikkerhed hos ca. 11.800 patienter.

Ca. 1200 patienter blev behandlet med rofecoxib i kliniske analgetikaundersøgelser. Følgende bivirkninger blev i de kliniske analgetikaundersøgelser indberettet hos mere end 1%, og med højere incidens end for placebo, af patienterne behandlet med rofecoxib 50 mg eller 25 mg i 1-5 dage: svimmelhed, diarré, diaforese, dyspepsi.

Ca. 9800 patienter blev behandlet med rofecoxib i kliniske osteoarthrose- og reumatoid arthritisundersøgelser. Følgende bivirkninger blev i disse kliniske undersøgelser indberettet med højere incidens for patienter behandlet med rofecoxib 12,5 mg eller 25 mg i op til 6 måneder, end for placebo, eller efter markedsføring.

[Meget almindelig (>1/10) Almindelig (>1/100, <1/10) Usædvanlig (>1/1000, <1/100) Sjælden (>1/10.000, <1/1000) Meget sjælden (<1/10.000) inklusiv isolerede tilfælde]

Sygdomme i blod- og lymfesystem:

Almindelig: Fald i hæmatokrit.

Usædvanlig: Fald i hæmoglobin, fald i erythrocytter, fald i leukocyter.

Meget sjælden: Aplastisk anæmi, pancytopeni, thrombocytopeni.

Forstyrrelser i immunsystemet

Meget sjælden: Overfølsomhedsreaktioner inklusiv angioødem og anafylaktiske/anafylakoide reaktioner.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme:

Usædvanlig: Vægtøgning.

Psykiatriske lidelser:

Usædvanlig: Depression, nedsat koncentration.

Meget sjælden: Angst, konfusion, hallucinationer.

Sygdomme i nervesystemet:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.

Usædvanlig: Søvnløshed, søvnighed, svimmelhed.

Meget sjælden: Forværret epilepsi, paræstiesier, aseptisk meningitis.

Øjensygdomme

Meget sjælden: Sløret syn.

Sygdomme i det ydre og det indre øre

Usædvanlig: Tinnitus.

Hjertesygdomme:

Sjælden: Kongestiv hjerteinsufficiens

Meget sjælden: Palpitationer, myokardieinfarkt, lungeødem.

Karsygdomme:

Almindelig: Hypertension.

Meget sjælden: Cerebrovaskulære tilfælde, hypertensive kriser, vasculitis.

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum:

Usædvanlig: Dyspnø.

Meget sjælden: Bronkospasme.

Gastrointestinale sygdomme:

Almindelig: Mavesmerter, halsbrand, epigastriske gener, diarré, kvalme, dyspepsi.

Usædvanlig: Abdominal udspilning, obstipation, orale ulcera, opkastning, flatulens, syrerrefluks.

Sjælden: Peptiske ulcera, gastrointestinal perforation og blødning (hovedsageligt hos ældre patienter), gastritis.

Meget sjælden: Forværring af inflammatorisk tarmsygdom, colitis, pancreatitis.

Sygdomme i lever og galde:

Almindelig: Øget ALAT og ASAT.

Usædvanlig: Øget alkalisk fosfatase.

Meget sjælden: Hepatotoxicitet inklusiv hepatitis med eller uden gulsot, leversvigt (se afsnit 4.4).

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Almindelig: Pruritus, udslæt.

Usædvanlig: Atopisk dermatitis.

Meget sjælden: Alopeci, lysfølsomhedsreaktioner, urticaria, kutane og mucosale bivirkninger samt svære hudreaktioner inklusiv Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermisk necrolyse.

Sygdomme i bevægeapparatet, bindevæv og knogler:

Usædvanlig: Muskelkramper.

Sygdomme i nyre og urinveje:

Usædvanlig: Øget BUN, øget serum creatinin, proteinuri.

Meget sjælden: Hyperkaliæmi, nyreinsufficiens inklusiv nyresvigt, som regel reversibel efter seponering af behandling (se afsnit 4.4), interstitial nefritis.

Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme

Usædvanlig: Menstruationsforstyrrelser.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Almindelig: Ødemer/væskeretention.

Usædvanlig: Asteni/træthed, brystmerter.

I kliniske undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme hos patienter behandlet med rofecoxib i ét år eller længere.

Nefrotisk syndrom er rapporteret i forbindelse med brug af andre NSAID og kan ikke udelukkes for rofecoxib.

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser resulterede administration af enkelt-doser rofecoxib på op til 1000 mg og gentagne doser på op til 250 mg/dag i 14 dage ikke i signifikant toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der tages de sædvanlige forholdsregler, for eksempel fjernelse af ikke absorberet materiale fra mavesækken, instituering af klinisk monitorering, samt gives understøttende behandling, hvis dette er påkrævet.

Rofecoxib er ikke dialyserbart ved hæmodialyse; det vides ikke om rofecoxib er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Anti-inflammatoriske og antirheumatiske produkter, non-steroider, coxiber.

M01 AH02

Rofecoxib er, inden for det kliniske dosisinterval, en oral selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

Cyclo-oxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsageligt har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktion og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerte opfattelsen og kognitiv funktioner). Det spiller muligvis en rolle i ulcusheling. COX-2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Der er ikke dokumenteret statistisk signifikant hæmning af COX-1 hos mennesker med nogen rofecoxibdosis. *In vitro* data viser, at hæmning af COX-1 kan opstå under kronisk administration af rofecoxib ved >250 mg daglig.

Rofecoxibs antiinflammatoriske effekt er vist i standard dyremodeller til vurdering af NSAID.

I kliniske farmakologiundersøgelser forårsagede rofecoxib dosisrelateret hæmning af COX-2 ved daglige doser på 12,5 mg og 25 mg med 70% sammenlignet med placebo, mens rofecoxib ved daglige doser på 375 mg og enkelt doser på 1000 mg hæmmede COX-2 med ~95%. Der var ingen dosisrelateret hæmning af COX-1 sammenlignet med placebo. Rofecoxib hæmmede ikke den gastriske prostaglandinsyntese og havde ingen effekt på trombocytfunktionen.

En større klinisk undersøgelse (ca. 8000 patienter) hos patienter med reumatoid arthritis har sammenlignet langtidssikkerheden hos rofecoxib 50 mg daglig (det dobbelte af den anbefalede maksimale dosering ved kronisk anvendelse) og naproxen 500 mg to gange daglig. Hyppigheden af alvorlige kardiovaskulære thromboemboliske hændelser var signifikant lavere hos patienter, som fik naproxen end hos patienter, som fik rofecoxib: 0,7 tilfælde per 100 patientår sammenlignet med 1,67 tilfælde per 100 patientår. Forskellen i antithrombocytaktivitet mellem visse COX-1 hæmmende NSAIDs og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thrombotiske hændelser (se afsnit 4.4). COX-2 hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed mulige endothel derivede) prostacykliner uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

I kliniske undersøgelser med akutte analgetikamodeller af postoperative tandsmerter, smerter efter ortopædiske indgreb og primær dysmenorré virkede rofecoxib smertelindrende. Efter enkelt dosis af 50 mg rofecoxib, indtrådte smertelindring inden for 45 minutter og varede i op til 24 timer efter dosering. I kliniske undersøgelser, af op til 5 dages varighed, med gentagne doser i forbindelse med smerter efter ortopædiske indgreb og smerter ved primær dysmenorré, var rofecoxib effektivt smertelindrende ved en startdosis på 50 mg, efterfulgt af 25-50 mg én gang daglig. I en post-operativ smerteundersøgelse, hvor effekten på moderat til stærk smerte efter en større ortopædisk operation (f.eks. nyt knæ eller hofte) blev evalueret, indgik i alt 218 patienter. Heraf oplevede 20 % stærk smerte før administration af rofecoxib. Administration af rofecoxib reducerede anvendelsen af narkotiske lægemidler signifikant sammenlignet med placebo. Rofecoxib er ikke undersøgt i en model med viscerale smerter alene eller ved brug i forbindelse med større abdominale- eller thoraxoperationer.

I en prædefineret, kombineret analyse af to 24-ugers endoskopiundersøgelser med OA patienter svarede procentdelen af patienter med endoskopisk verificeret gastroduodenal ulceration efter behandling med rofecoxib 25 mg og 50 mg daglig efter 12 uger til placebo. I begge undersøgelser var den kumulative incidens af gastroduodenale ulcera signifikant lavere efter 12 og 24 uger hos patienter behandlet med rofecoxib, end hos patienter behandlet med ibuprofen 2.400 mg daglig. I en yderligere 12-ugers endoskopiundersøgelse med OA patienter var den kumulative incidens af endoskopisk påviste gastroduodenale ulcera signifikant højere hos patienter behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre 81 mg plus rofecoxib daglig end hos patienter behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre 81 mg alene, og sammenlignelig med patienter behandlet med ibuprofen 2400 mg alene. Hos patienter 65 år og ældre viste gruppen, som fik lav dosis acetylsalicylsyre og rofecoxib, en 2-gange øgning i frekvensen af

endoskopiske ulcera i sammenligning med yngre patienter. Patienter som tager lav-dosis acetylsalicylsyre plus ibuprofen er ikke undersøgt.

I en prædefineret, kombineret analyse af 8 kliniske undersøgelser var den kumulative incidens af verificeret øvre GI PUB hos patienter behandlet med rofecoxib signifikant lavere, end den kombinerede kumulative incidens hos patienter behandlet med NSAID-komparatorer (diclofenac 50 mg 3 gange daglig, ibuprofen 800 mg 3 gange daglig og nabumeton 1.500 mg daglig). Disse resultater var primært influeret af erfaring med ibuprofen 800 mg 3 gange daglig. Ved en dosis på 50 mg var incidensen af PUB numerisk større sammenlignet med 25 mg, den forblev imidlertid lavere end risikoen ved kombinerede data på NSAIDs anvendt i disse studier. Seponering på grund af gastrointestinale bivirkninger over 12 måneder var mindre med rofecoxib. Forekomsten af et prædefineret sæt af lægemiddelrelaterede gastrointestinale bivirkninger var lavere med rofecoxib over 12 måneder. Denne effekt var større over de første 6 måneder.

En tilsvarende reduktion i incidensen af PUBs blev set i en stor klinisk undersøgelse (ca. 8000 patienter) med patienter med reumatoid arthritis. Patienter, som havde behov for acetylsalicylsyre som kardiovaskulær profylakse blev ekskluderet fra studiet. Anvendelse af rofecoxib 50 mg én gang daglig (det dobbelte af den maksimale anbefalede dosis til kronisk anvendelse) sammenlignet med naproxen 500 mg to gange daglig gav signifikant reduktion i frekvensen af gastrointestinale hændelser: PUBs (2,08 hændelser per 100 patientår versus 4,49 hændelser per 100 patientår), komplicerede PUBs (0,59 per 100 patientår versus 1,37 per 100 patientår) og øvre- eller nedre GI-blødninger (1,15 per 100 patientår versus 3,04 per 100 patientår).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret rofecoxib absorberes godt ved anbefalede doser på 25 og 50 mg. Middelværdi for oral biotilgængelighed er ca. 93%. Efter administration af 25 mg én gang daglig indtil steady state ses peak plasmakonzentrationen (geometrisk middel $C_{max}=0,305 \mu\text{g/ml}$) efter ca. 2-4 timer (T_{max}) hos fastende voksne. Det geometriske middelareal under kurven ($AUC_{24 \text{ timer}}$) er $3,87 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$.

Samtidig indtagelse af mad har ingen effekt på rofecoxibs farmakokinetik.

Distribution

85% af rofecoxib er bundet til humant plasmaprotein ved koncentrationer på 0,05-25 $\mu\text{g/ml}$. Distributionsvolumen (V_{dss}) hos mennesker er ca. 100 liter (ca. 1,55 l/kg).

Rofecoxib passerer placentabarrieren hos rotter og kaniner, og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Metabolisme

Rofecoxib metaboliseres i udstrakt grad, ~1% af dosis genfindes i urinen som moderstoffet. Den primære metaboliseringsvej er hepatisk reduktion til *cis*- og *trans*-dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer), og ikke oxidation af cytokrom P450 (CYP) enzymer.

Der er identificeret 6 metabolitter hos mennesker. Hovedmetabolitterne er *cis*- og *trans*-dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer), som repræsenterer ca. 56% af den genfundne radioaktivitet i urinen og 5-hydroxy-glucuronidmetabolitten, som repræsenterer yderligere 9%. Disse hovedmetabolitter viste enten ingen målelig aktivitet som cyclo-oxygenasehæmmere eller kun svag aktivitet som COX-2-hæmmere.

Elimination

Efter administration af 125 mg radioaktivmærket oral dosis rofecoxib til raske frivillige blev 72% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 14% i fæces.

Elimination af rofecoxib foregår næsten udelukkende gennem metabolisme efterfulgt af renal udskillelse. Steady state-koncentrationer af rofecoxib nås inden for 4 dage efter administration af 25

mg én gang daglig med en akkumuleringsratio på ca. 1,7 svarende til en akkumuleringshalveringstid på ~17 timer. Plasmaclearance estimeres til ca. 120 ml/min for en dosis på 25 mg.

Patientkarakteristika

Ældre patienter

Farmakokinetikken hos ældre patienter (65 år og derover) svarer til den hos yngre patienter. Den systemiske optagelse er ~30% større hos ældre patienter end hos yngre.

Køn

Rofecoxibs farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Leverinsufficiens

Cirrhosepatienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6), der modtog enkeltdosis rofecoxib på 25 mg, havde en middel-AUC svarende til raske frivillige, der modtog samme dosis. Patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-9) havde ca. 69% højere middel-AUC end raske frivillige, der modtog samme dosis. Der findes ingen kliniske eller farmakokinetiske data fra patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score >9) (se afsnit 4.3).

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken i forbindelse med enkeltdosis rofecoxib 50 mg hos patienter med nyresygdom i terminalt stadium og i hæmodialyse, var ikke signifikant forskellig fra den hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i negligerbar grad til elimination (dialyseclearance ~40 ml/min) (se afsnit 4.3 og 4.4).

Børn

Rofecoxibs farmakokinetik hos børn er ikke undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det er i prækliniske undersøgelser vist, at rofecoxib hverken er genotoksisk, mutagen eller carcinogen.

I en kronisk toksicitetsundersøgelse med rotter forårsagede rofecoxib intestinale ulcera ved doser, som er sammenlignelige med eller lidt højere end terapeutisk humandosis (baseret på systemisk optagelse). Ved doser flere gange højere end det humane terapeutiske niveau induceredes renal tubulær basofili, og ved højere dosis renal papilnekrose, hos rotter. Ved høje doser sås ligeledes renale og gastrointestinale abnormiteter hos hunde.

Reproduktionstoksicitetsundersøgelser viste, at rofecoxib (ved doser <1 gang den anbefalede daglige humandosis baseret på systemisk optagelse) nedsatte fertilitet og fosteroverlevelse hos rotter. Der er også set behandlingsrelateret reduktion i diameteren af ductus arteriosus, som vides at være associeret med NSAID. Reproductionstoksicitetsundersøgelser udført med rotter og kaniner har ikke vist tegn på udviklingsabnormiteter ved doser op til 50 mg/kg/dag, (hos rotter repræsenterer dette ~10 gange den anbefalede humandosis baseret på systemisk optagelse) (se afsnit 4.3 og 4.6). Hos kaniner blev metabolitprofilen imidlertid ikke fastslået, hvilket gjorde det vanskeligt at vurdere den kliniske relevans af kaninmodellen.

Data fra en "cross-fostering"-undersøgelse viste toksicitet hos afkom på grund af optagelse via mælken fra behandlede moderdyr (se afsnit 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat og gul jernoxid (E 172). 50 mg tabletten indeholder yderligere rød jernoxid (E 172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage (art og indhold)

Uigennemsigtig PVC/aluminium blisterpakning indeholdende 2 (kun 50 mg tabletter), 5, 6, 7, 10, 15, 20 eller 30 tabletter.

Uigennemsigtig PVC/aluminium blisterpakning ("unit doses") indeholdende 50 eller 500 tabletter.

Hvid, rund HDPE-beholder med hvidt polypropylenlåg uden børnesikring, indeholdende 100 tabletter.

Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ikke relevant.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39, Postboks 581
2003 PC Haarlem, Holland

Repræsentant:

Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg:	32927
50 mg:	32928

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

1. februar 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Handelsnavn (se annex 1)> 12,5 mg tabletter

<Handelsnavn (se annex 1)> 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder rofecoxib 12,5 mg eller 25 mg.

Hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter 12,5 mg:

Flødefarvet/råhvid, rund, flad tablet <mærket "MSD 74" på den ene side og "<HANDELSNAVN>" på den anden side>.

Tabletter 25 mg:

Gul, rund tablet <mærket "MSD 110" på den ene side og "<HANDELSNAVN>" på den anden side>.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomlindring i behandling af osteoarthrose og reumatoid arthritis hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<Handelsnavn> administreres oralt.

<Handelsnavn> kan tages med eller uden mad.

<Handelsnavn> bør ikke indtages samtidig med andre produkter, som indeholder samme aktive substans, rofecoxib.

Osteoarthrose

Anbefalet startdosis til voksne er 12,5 mg én gang daglig. For nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en dosisøgning på op til 25 mg dagligt forbedre effekten. Daglig dosis bør ikke overskride 25 mg.

Til dosering af 12,5 mg én gang daglig fås en 12,5 mg tablet.

Rheumatoid arthritis

Anbefalet dosis er 25 mg, én gang daglig. Der er hos patienter med reumatoid arthritis (RA) ikke set signifikant yderligere effekt ved dosering med 50 mg, én gang daglig sammenlignet med 25 mg, én gang daglig. Daglig dosis bør ikke overskride 25 mg.

Til dosering af 25 mg én gang daglig fås en 25 mg tablet.

Ældre patienter

Den lave dosis (12,5 mg dagligt) bør anvendes initialt til ældre (>65 år). Forsigtighed bør udvises, når daglig dosis øges fra 12,5 mg til 25 mg hos ældre patienter.

Leverinsufficiens

Hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6) bør dosis på 12,5 mg én gang daglig ikke overskrides. Hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-9 eller serum-albumin 25-35 g/L) bør lavest anbefalede dosis på 12,5 mg/dag ikke overskrides. Kliniske erfaringer er begrænsede specielt hos patienter med moderat leverinsufficiens og forsigtighed tilrådes derfor. (Se afsnit 4.4 og 5.2).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos osteoartrrose (OA)-patienter med creatininclearance 30-80 ml/min (se afsnit 4.4 og 5.2). Der findes på nuværende tidspunkt kun begrænsede data vedrørende RA-patienter med creatininclearance 30-80 ml/min.

Børn

<Handelsnavn> er ikke indiceret til børn.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt hypersensitivitet over for den aktive substans eller et af hjælpestofferne (se afsnit 6.1).
- Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Patienter, som tidligere har haft bronchospasmer, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller NSAIDs herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.
- 3. trimester af graviditet og under amning (se afsnit 4.6 og 5.3).
- Svær leverdysfunktion (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score ≥ 10).
- Anslået renal creatininclearance <30 ml/min
- Inflammatorisk tarmsygdom.
- Svær kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA III-IV).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, bør patienter, der behandles med rofecoxib kontrolleres efter dosisøgning og ved manglende effektøgning bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se afsnit 4.2).

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforationer, ulcera og blødninger (PUB)], nogle resulterende i fatal udgang, hos patienter behandlet med rofecoxib.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs: Ældre, patienter som får andre NSAIDs eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger ved rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, når de tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Da rofecoxib ikke hæmmer trombocytaggregationen bør antithrombotisk (f.eks. acetylsalicylsyre) behandling ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes til patienter, der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulær eller thrombotiske hændelser (tidligere myokardieinfarkt, angina, iskæmisk hjertelidelse, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært tilfælde, cerebral iskæmi, koronar bypass kirurgi eller perifer vaskulær kirurgi). Det bør dog anføres, at samtidig brug af rofecoxib 25 mg plus lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) giver en øget incidens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 4.5 og 5.1).

Der bør udøves forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft iskæmisk hjertelidelse på grund af den ovenfor anførte farmakodynamiske profil af selektive COX-2 hæmmere. Passende forholdsregler bør tages og seponering af behandlingen med rofecoxib bør overvejes, hvis der er kliniske tegn på forværring af specifikke kliniske symptomer i disse patienters tilstand.

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opretholdelse af renal perfusion. Hvis der er kompromitteret renal perfusion, kan administration af rofecoxib derfor forårsage reduktion i prostaglandindannelsen og sekundært i den renale blodgennemstrømning, og dermed forårsage nedsat nyrefunktion. Patienter med allerede eksisterende signifikant nedsat nyrefunktion, inkompenaseret hjertesvigt eller cirrhosis, har størst risiko for denne respons. Monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter bør overvejes.

Forsigtighed bør udvises, når behandling med rofecoxib initieres hos betydeligt dehydrerede patienter. Det anbefales at rehydrere patienterne inden påbegyndelse af behandling med rofecoxib.

Der er set væskeretention, ødem og hypertension hos patienter i behandling med rofecoxib. Disse virkninger synes at være dosisrelaterede og er observeret med øget hyppighed ved kronisk anvendelse af rofecoxib og ved højere terapeutiske doser. Rapporteringsfrekvensen for hypertension behandlet med rofecoxib har været den samme, eller lejlighedsvis, lidt højere end for nogle andre NSAID i sammenlignelige doser. Da behandling med rofecoxib kan medføre væskeretention, bør der udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel eller hypertension i anamnesen og hos patienter med allerede eksisterende ødem af anden årsag. Rofecoxib bør hos disse patienter initieres ved den lavest anbefalede dosis (se afsnit 4.5).

Der bør opretholdes medicinsk relevant supervision, når rofecoxib anvendes til ældre patienter og til patienter med nyre-, lever- eller hjertedysfunktion.

I forbindelse med brugen af NSAIDs herunder rofecoxib er der efter markedsføring indberettet alvorlige hudreaktioner, inklusiv exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse (se afsnit 4.8). Der er indberettet hypersensitivitetsreaktioner (anafylakse og angioødem) hos patienter som får rofecoxib (se afsnit 4.8). Rofecoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

Rofecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Der bør udvises forsigtighed når rofecoxib administreres samtidig med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.5).

Rofecoxib kan, ligesom andre lægemidler som hæmmer cyclooxygenase/prostaglandin syntesen, ikke anbefales til kvinder, som forsøger at blive gravide (se afsnit 4.6, 5.1 og 5.3).

Der er rapporteret stigninger i ALAT og/eller ASAT (ca. 3 gange eller mere end den øvre normalgrænse) hos ca. 1% af patienterne i kliniske undersøgelser med rofecoxib.

Patienter med symptomer og/eller tegn på leverinsufficiens eller med unormal leverfunktionstest, bør vurderes for vedvarende unormale leverfunktionstests. Hvis der er vedvarende unormal leverfunktionstest (3 gange over normalgrænsen), bør rofecoxib seponeres.

Børn

Rofecoxib er ikke undersøgt hos børn, og bør kun anvendes til voksne.

<Handelsnavn> tabletter indeholder laktose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktose intolerance, lappisk laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Hos patienter stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var administration af rofecoxib 25 mg daglig associeret med ca. 8% stigning i prothrombin-tid (International Normalised Ratio, INR). Der er rapporteret stigninger i INR, som medførte seponering af warfarinbehandling og som i nogle tilfælde resulterede i ophævelse af antikoagulation hos patienter, der tager kliniske doser af rofecoxib samtidig med warfarin. Der er endvidere rapporteret om isolerede tilfælde af stigninger i INR hos patienter, som får rofecoxib samtidig med antikoagulationsmidlet fluindion. Patienter, der får perorale antikoagulation, bør derfor monitoreres tæt for prothrombin-tid INR, især i de første få dage, hvor behandling med rofecoxib initieres eller rofecoxibdosis ændres (se afsnit 4.4).

Hos patienter med mild til moderat hypertension var 4 ugers samtidig administration af rofecoxib 25 mg daglig og en ACE-hæmmer (benazepril, 10-40 mg daglig) associeret med et lille fald i den antihypertensive effekt (gennemsnitlig stigning i middelværdien af det arterielle tryk på 2,8 mm Hg) sammenlignet med ved behandling med ACE-hæmmere alene. Som med andre stoffer, der hæmmer cyclo-oxygenase, kan samtidig administration af en ACE-hæmmer og rofecoxib hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion resultere i yderligere reduktion af nyrefunktionen. Dette er sædvanligvis reversibelt. Disse interaktioner bør tages i betragtning hos patienter, som tager rofecoxib samtidig med ACE-hæmmere.

Samtidig brug af NSAID kan også reducere den antihypertensive effekt af beta-blokkere og diuretika og andre effekter af diuretika. Der findes ingen data om den mulige interaktion mellem rofecoxib og enten beta-blokkere eller diuretika.

Ved steady state havde rofecoxib 50 mg én gang daglig ingen effekt på den anti-thrombotiske effekt af lavdosis acetylsalicylsyre. Samtidig administration af rofecoxib og større doser acetylsalicylsyre eller andre NSAID bør undgås.

Samtidig brug af rofecoxib 25 mg og lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) resulterer i en øget frekvens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 5.1).

Samtidig administration af ciclosporin eller tacrolimus og NSAID kan øge den nefrotoksiske effekt af ciclosporin eller tacrolimus. Nyrefunktion bør monitoreres, når rofecoxib og et af disse stoffer bruges i kombination.

Farmakokinetiske interaktioner

Effekten af rofecoxib på andre stoffers farmakokinetik

NSAID kan øge plasmakoncentrationen af litium. Der findes imidlertid ingen data om den mulige interaktion mellem rofecoxib og litium.

<Handelsnavn> 12,5 mg, 25 mg eller 50 mg administreret én gang daglig i 7 dage havde ingen signifikant effekt på plasmakoncentrationen af methotrexat målt ved $AUC_{0-24\text{ h}}$ hos patienter med rheumatoid arthritis i behandling med methotrexat 7,5-20 mg/uge. Rofecoxib 75 mg (3-6 gange den anbefalede dosis for osteoartrrose), administreret én gang daglig i 10 dage, øgede plasmakoncentrationer af methotrexat ($AUC_{(0-24\text{ timer})}$) med 23% hos patienter med RA i behandling med methotrexat 7,5-15 mg/uge. Monitorering for methotrexatrelateret toksicitet bør overvejes, når rofecoxib og methotrexat administreres samtidig.

Der er ikke observeret interaktion med digoxin i farmakokinetiske undersøgelser. Patienter med høj risiko for digoxinrelateret toksicitet bør imidlertid monitoreres når rofecoxib og digoxin administreres samtidig.

In vivo data vedrørende rofecoxib/warfarin og rofecoxib/theophyllin interaktioner viser at rofecoxib muligvis hæmmer CYP1A2 i beskeden grad. Der bør udvises forsigtighed, når rofecoxib administreres samtidig med andre stoffer der primært metaboliseres via CYP1A2 (for eksempel tacrin, zileuton, olanzapin og clozapin). Rofecoxib 12,5 mg, 25 mg og 50 mg, administreret én gang dagligt i 7 dage, øgede plasmakoncentrationen af theophyllin ($AUC_{(0-\infty)}$) med 38-60% hos raske frivillige der fik 300

mg theophyllin som enkeltdosis. Monitorering af plasmakoncentration af theophyllin bør overvejes når behandling med rofecoxib initieres eller ændres hos patienter i behandling med theophyllin.

Rofecoxibs potentiale for hæmning eller induktion af CYP3A4-aktivitet blev undersøgt i humanundersøgelser, hvor der anvendtes oral midazolamtest og intravenøs erythromycin-pustetest. Rofecoxib (25 mg daglig i 12 dage) forårsagede en beskeden induktion af CYP3A4-katalyseret metabolisme af midazolam, som reducerede midazolams AUC med 30%. Denne reduktion skyldes sandsynligvis øget first pass metabolisme på grund af rofecoxibs induktion af intestinal CYP3A4 aktivitet. Sammenlignet med placebo forårsagede rofecoxib (75 mg daglig i 14 dage) ingen signifikant effekt på erythromycin demethylering, hvilket indikerer, at der ikke er induktion af hepatisk CYP3A4-aktivitet.

Selvom rofecoxib forårsager beskeden induktion af intestinal CYP3A4-aktivitet, forventes farmakokinetikken hos stoffer, der primært metaboliseres via CYP3A4, ikke at påvirkes i en grad, der er af klinisk betydning. Der bør dog udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-substrater.

I interaktionsundersøgelser havde rofecoxib ingen effekt af klinisk betydning for farmakokinetikken af: prednison/prednisolon eller orale kontraceptiva (ethinyløstradiol/ norethindron 35/1).

På baggrund af *in vitro* undersøgelser forventes rofecoxib ikke at hæmme cytokrom P450, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, selvom der ikke foreligger *in vivo* data.

Andre stoffers effekt på rofecoxibs farmakokinetik

Hovedmetaboliseringsvejen for rofecoxib er reduktion til *cis*- og *trans*- dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer). Ved fravær af potente cytochrom P450 (CYP)-induktorer er CYP-katalyseret metabolisme ikke den dominerende metaboliseringsvej for rofecoxib.

Samtidig administration af rofecoxib og rifampicin, en potent CYP-enzyminduktor, forårsagede imidlertid 50% fald i plasmakoncentrationer af rofecoxib. Rofecoxib 25 mg bør derfor overvejes, når rofecoxib administreres samtidig med potente induktorer af hepatisk metabolisme.

Administration af ketoconazol (en potent hæmmer af CYP3A4) påvirkede ikke rofecoxibs plasmafarmakokinetik. Cimetidin eller antacida havde ingen effekt af klinisk betydning på rofecoxibs farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Rofecoxib kan, ligesom andre COX-2 hæmmende lægemidler, ikke anbefales til kvinder, der planlægger at blive gravide (se afsnit 5.1).

Brug af rofecoxib er kontraindiceret i graviditetens sidste trimester, da det i lighed med andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan forårsage inertia uteri og præmatur lukning af ductus arteriosus (se afsnit 4.3).

Der foreligger ingen tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af brug af rofecoxib til gravide kvinder, og det bør derfor ikke anvendes under de første 2 trimestre af graviditeten, medmindre det skønnes, at den potentielle gavn for patienten opvejer den potentielle risiko for fostret (se afsnit 5.3).

Amning

Det vides ikke, om rofecoxib udskilles i modermælk. Rofecoxib udskilles i rottemælk. Kvinder der tager rofecoxib bør ikke amme (se afsnit 4.3 og 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienter der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de anvender rofecoxib, bør ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske undersøgelser blev rofecoxib vurderet med hensyn til sikkerhed hos 11.600 patienter, inklusiv ca. 1000 patienter behandlet i 1 år eller mere.

Følgende uønskede virkninger blev med højere incidens end for placebo rapporteret i kliniske undersøgelser for osteoartrrose og reumatoid arthritis med patienter i behandling med rofecoxib 12,5 mg eller 25 mg i op til 6 måneder eller efter markedsføring.

[Meget almindelig (<1/10) Almindelig (>1/100, <1/10) Usædvanlig (>1/1000, <1/100) Sjælden (>1/10.000, <1/1000) Meget sjælden (<1/10.000 inklusiv isolerede tilfælde)]

Hæmatologiske og lymfatiske forstyrrelser:

Almindelig: Fald i hæmatokrit.

Usædvanlig: Fald i hæmoglobin, fald i erythrocytter, fald i leukocytter.

Meget sjælden: Aplastisk anæmi, pancytopeni, trombocytopeni.

Immunsystemet

Meget sjælden: Overfølsomhedsreaktioner inklusiv angioødem og anafylaktiske/anafylakoide reaktioner.

Metabolisme og ernæring:

Usædvanlig: Vægtøgning.

Psykiatriske forstyrrelser:

Usædvanlig: Depression, nedsat koncentration.

Meget sjælden: Angst, konfusion, hallucinationer.

Nervesystemet:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.

Usædvanlig: Søvnløshed, søvnighed, svimmelhed.

Meget sjælden: Forværret epilepsi, paræstesier, aseptisk meningitis.

Øjne

Meget sjælden: Sløret syn.

Øre- og labyrint forstyrrelser

Usædvanlige: Tinnitus.

Kardiovaskulære:

Sjælden: Kongestiv hjerteinsufficiens.

Meget sjælden: Palpitationer, myokardieinfarkt, lungeødem.

Vaskulære:

Almindelig: Hypertension.

Meget sjælden: Cerebrovaskulær tilfælde, hypertensive kriser, vasculitis.

Respiratoriske, thorakale og mediastinale forstyrrelser:

Usædvanlig: Dyspnø.

Meget sjælden: Bronkospasme.

Gastrointestinale:

Almindelig: Mavesmerter, halsbrand, epigastriske gener, diarré, kvalme, dyspepsi.

Usædvanlig: Udspilning af maven, obstipation, orale ulcera, opkastning, flatulens, syrerrefluks.

Sjælden: Peptiske ulcera, gastrointestinal perforation og blødning (hovedsageligt hos ældre patienter), gastritis.

Meget sjælden: Forværring af inflammatorisk tarmsygdom, colitis, pancreatitis.

Lever- og galdeforstyrrelser:

Almindelig: Øget ALAT og ASAT.

Usædvanlig: Øget alkalisk fosfatase.

Meget sjælden: Hepatotoxicitet inklusiv hepatitis med eller uden gulsot, leversvigt (se afsnit 4.4).

Hud og hudanex:

Almindelig: Pruritus, udslæt.

Usædvanlig: Atopisk dermatitis.

Meget sjælden: Alopeci, lysfølsomhedsreaktioner, urticaria, kutane og mucosale bivirkninger samt svære hudreaktioner inklusiv Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermisk necrolyse.

Muskelskeletale, tilstødende vævs- og knogleforstyrrelser:

Usædvanlig: Muskelkramper.

Urogenitale:

Usædvanlig: Øget serum-carbamid, øget serum creatinin, proteinuri.

Meget sjælden: Hyperkalæmi, nyreinsufficiens inklusiv nyresvigt, som regel reversibel efter seponering af behandling (se afsnit 4.4), interstitial nefritis.

Reproduktionssystem og brystsygdomme

Meget sjælden: Menstruationsforstyrrelser.

Generelle sygdomme og administrationsvejs forhold

Almindelig: Ødemer/væskeretention.

Usædvanlig: Asteni/træthed, brystsmerter.

I kliniske undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme hos patienter behandlet med rofecoxib i ét år eller længere.

Nefrotisk syndrom er rapporteret i forbindelse med brug af andre NSAID og kan ikke udelukkes for rofecoxib.

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser resulterede administration af enkelt-doser rofecoxib på op til 1000 mg og gentagne doser på op til 250 mg/dag i 14 dage ikke i signifikant toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der tages de sædvanlige forholdsregler, for eksempel fjernelse af ikke absorberet materiale fra mavesækken, instituering af klinisk monitorering, samt gives understøttende behandling, hvis dette er påkrævet.

Rofecoxib er ikke dialyserbart ved hæmodialyse; det vides ikke om rofecoxib er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Anti-inflammatoriske og antirheumatiske produkter, non-steroider, coxiber.

M01 AH02

Rofecoxib er, inden for det kliniske dosisinterval, en oral selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

Cyclo-oxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsageligt har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, i regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelsen og kognitiv funktioner). COX-2 spiller muligvis en rolle i ulcusheling. COX-2 er identificeret i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Der er ikke dokumenteret statistisk signifikant hæmning af COX-1 hos mennesker med nogen rofecoxibdosis. *In vitro* data viser, at hæmning af COX-1 kan opstå under kronisk administration af rofecoxib ved >250 mg daglig.

Rofecoxibs antiinflammatoriske effekt er vist i standard dyremodeller til vurdering af NSAID.

I kliniske farmakologiske undersøgelser forårsagede rofecoxib dosisrelateret hæmning af COX-2 ved daglige doser på 12,5 mg og 25 mg med 70% sammenlignet med placebo, mens rofecoxib ved daglige doser på 375 mg og enkelt doser på 1000 mg hæmmede COX-2 med ~95%. Der var ingen dosisrelateret hæmning af COX-1 sammenlignet med placebo. Rofecoxib hæmmede ikke den gastriske prostaglandinsyntese og havde ingen effekt på trombocytfunktionen. (se afsnit 4.4).

En større klinisk afprøvning (ca. 8000 patienter) med patienter med RA har sammenlignet langtidssikkerheden ved rofecoxib 50 mg, 1 gang daglig (2 gange den maksimalt anbefalede dosis) samt ved naproxen 500 mg, 2 gange daglig. Incidensen af alvorlige, kardiovaskulære, thromboemboliske uønskede hændelser var betydeligt lavere hos patienter i behandling med naproxen end hos rofecoxibbehandlede patienter: 0,70 hændelser per 100 patientår sammenlignet med 1,67 hændelser per 100 patientår. Forskellen i antithrombocytaktivitet mellem visse COX-1 hæmmende NSAIDs og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thrombotiske hændelser (se afsnit 4.4). COX-2 hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed mulige endothel derivede) prostacykliner uden at påvirke thromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

Rofecoxib blev undersøgt som symptomatisk behandling af osteoarthrose (OA). De primære effektvurderinger blev foretaget i hofte- eller knæled, dog havde 33% af undersøgelsespopulationen samtidig OA i interfalangeale led, 21 % OA i tommelfingeren og 35% OA i ryggen. Efter én uges behandling (det første tidspunkt for effektvurdering) gav rofecoxib signifikant smertereduktion hos OA patienter. Effektvurderinger blev ikke foretaget tidligere end efter én uge. Derfor bør der tages hensyn til rofecoxibs T_{max} (2-4 timer), når øjeblikkelig virkning ønskes.

Rofecoxib 25 mg, én gang daglig er undersøgt til symptomatisk behandling af RA. Rofecoxib 25 mg, én gang daglig medførte hos RA-patienter signifikant bedring i sygdomsrelateret respons, inklusiv vurdering af smerte og funktion. Den gavnlige effekt blev opretholdt over de 12-ugers placebokontrollerede perioder. Der er ikke set yderligere effekt med 50 mg, én gang daglig sammenlignet med 25 mg, én gang daglig.

I en prædefineret, kombineret analyse af to 24-ugers endoskopiundersøgelser med OA patienter svarede procentdelen af patienter med endoskopisk verificeret gastroduodenal ulceration efter behandling med rofecoxib 25 mg og 50 mg daglig efter 12 uger til placebo. I begge undersøgelser var den kumulative incidens af gastroduodenale ulcera signifikant lavere efter 12 og 24 uger hos patienter behandlet med rofecoxib, end hos patienter behandlet med ibuprofen 2.400 mg daglig. I en yderligere 12-ugers endoskopiundersøgelse med OA patienter var den kumulative incidens af endoskopisk påviste gastroduodenale ulcera signifikant højere hos patienter behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre 81 mg plus rofecoxib daglig end hos patienter behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre 81 mg alene, og

sammenlignelig med patienter behandlet med ibuprofen 2400 mg alene. Hos patienter 65 år og ældre viste gruppen, som fik lav-dosis acetylsalicylsyre og rofecoxib, en 2-gange øgning i frekvensen af endoskopiske ulcera i sammenligning med yngre patienter. Patienter som tager lav-dosis acetylsalicylsyre plus ibuprofen er ikke undersøgt.

Den kumulative incidens af gastrointestinale ulcera var i en 12-ugers, dobbeltblind, placebo- og aktivkontrolleret endoskopiundersøgelse med RA-patienter signifikant mindre over 12 uger hos patienter behandlet med rofecoxib 50 mg, én gang daglig (2 gange den maksimalt anbefalede dosis) end hos patienter behandlet med naproxen 500 mg, to gange daglig.

I en prædefineret, kombineret analyse af 8 kliniske undersøgelser var den kumulative incidens af verificeret øvre GI PUB hos patienter behandlet med rofecoxib signifikant lavere, end den kombinerede kumulative incidens hos patienter behandlet med NSAID-komparatorer (diclofenac 50 mg 3 gange daglig, ibuprofen 800 mg 3 gange daglig og nabumeton 1.500 mg daglig). Disse resultater var primært influeret af erfaring med ibuprofen 800 mg 3 gange daglig. Ved en dosis på 50 mg var incidensen af PUB numerisk større sammenlignet med 25 mg, den forblev imidlertid lavere end risikoen ved kombinerede data på NSAIDs anvendt i disse studier. Seponering på grund af gastrointestinale bivirkninger over 12 måneder var mindre med rofecoxib. Forekomsten af et prædefineret sæt af lægemiddelrelaterede gastrointestinale bivirkninger var lavere med rofecoxib over 12 måneder. Denne effekt var større over de første 6 måneder.

Der er i en stor klinisk undersøgelse (ca. 8000 patienter) med RA-patienter set tilsvarende reduktion i incidensen af PUB. Patienter med behov for acetylsalicylsyre til kardiovaskulær profylakse blev ekskluderet fra undersøgelsen. Rofecoxib 50 mg, én gang daglig (2 gange den maksimalt anbefalede dosis) var sammenlignet med naproxen 500 mg, to gange daglig, associeret med signifikante fald i antallet af gastrointestinale hændelser: PUB (2,08 hændelser per 100 patientlevår versus 4,49 hændelser per 100 patientlevår), komplicerede PUB (0,59 per 100 patientlevår versus 1,37 per 100 patientlevår) og øvre eller nedre GI blødninger (1,15 per 100 patientlevår versus 3,04 per 100 patientlevår).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret rofecoxib absorberes godt ved anbefalede doser på 12,5 og 25 mg. Middelværdi for oral biotilgængelighed er ca. 93%. Efter administration af 25 mg én gang daglig indtil steady state ses peak plasmakonzentrationen (geometrisk middel $C_{\max}$ =0,305 µg/ml) efter ca. 2-4 timer ($T_{\max}$) hos fastende voksne. Det geometriske middelareal under kurven ($AUC_{24 \text{ timer}}$) er 3,87 µg/t/ml. <Handelsnavn> tabletter og <Handelsnavn> suspension er bioækvivalente.

Samtidig indtagelse af mad har ingen effekt på rofecoxibs farmakokinetik.

Distribution

85% af rofecoxib er bundet til humant plasmaprotein ved koncentrationer på 0,05-25 µg/ml. Distributionsvolumen (V_{dss}) hos mennesker er ca. 100 liter (ca. 1,55 l/kg).

Rofecoxib passerer placentabarrieren hos rotter og kaniner, og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Metabolisme

Rofecoxib metaboliseres i udtrakt grad, ~1% af dosis genfindes i urinen som moderstoffet. Den primære metaboliseringsvej er hepatisk reduktion til *cis*- og *trans*-dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer), og ikke oxidation af cytokrom P450 (CYP) enzymer.

Der er identificeret 6 metabolitter hos mennesker. Hovedmetabolitterne er *cis*- og *trans*-dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer), som repræsenterer ca. 56% af den genfundne radioaktivitet i urinen og 5-hydroxy-glucuronidmetabolitten, som repræsenterer yderligere 9%. Disse hovedmetabolitter viste enten ingen målelig aktivitet som cyclo-oxygenasehæmmere eller kun svag aktivitet som COX-2-hæmmere.

Elimination

Efter administration af 125 mg radioaktivmærket oral dosis rofecoxib til raske frivillige blev 72% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 14% i fæces.

Elimination af rofecoxib foregår næsten udelukkende gennem metabolisme efterfulgt af renal udskillelse. Steady state-koncentrationer af rofecoxib nås inden for 4 dage efter administration af 25 mg én gang daglig med en akkumuleringsratio på ca. 1,7 svarende til en akkumuleringshalveringstid på ~17 timer. Plasmaclearance estimeres til ca. 120 ml/min for en dosis på 25 mg.

Patientkarakteristika

Ældre patienter

Farmakokinetikken hos ældre patienter (65 år og derover) svarer til den hos yngre patienter. Den systemiske eksposition er ~30% større hos ældre patienter end hos yngre (se afsnit 4.2).

Køn

Rofecoxibs farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Leverinsufficiens

Cirrhopatienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6), der modtog enkeltdosis rofecoxib på 25 mg, havde en middel-AUC svarende til raske frivillige, der modtog samme dosis. Patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-9), der modtog 12,5 mg daglig i 10 dage, havde ca. 55% højere middel-AUC ved steady-state end raske frivillige, der modtog samme dosis. Der findes ingen kliniske eller farmakokinetiske data fra patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score >9). (Se afsnit 4.2 og 4.3).

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken i forbindelse med enkeltdosis rofecoxib 50 mg hos patienter med nyresygdom i terminalt stadie og i hæmodialyse, var ikke signifikant forskellig fra den hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i negligerbar grad til elimination (dialyseclearance ~40 ml/min). (Se afsnit 4.3 og 4.4).

Børn

Rofecoxibs farmakokinetik hos børn er ikke undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske undersøgelser er det vist, at rofecoxib hverken er genotoksisk, mutagent eller carcinogen.

I en kronisk toksicitetsundersøgelse med rotter forårsagede rofecoxib intestinale ulcera ved doser, som er sammenlignelige med eller lidt højere end terapeutisk humandosis (baseret på systemisk optagelse). Ved doser flere gange højere end det humane terapeutiske niveau induceredes renal tubulær basofili, og ved højere dosis renal papilnekrose, hos rotter. Ved høje doser sås ligeledes renale og gastrointestinale abnormiteter hos hunde.

Reproduktionstoksicitetsundersøgelser viste, at rofecoxib (ved doser $\times 2$ gange den anbefalede daglige humandosis baseret på systemisk optagelse) nedsatte fertilitet og fosteroverlevelse hos rotter. Der er også set behandlingsrelateret reduktion i diameteren af ductus arteriosus, som vides at være associeret med NSAID. Reproductionstoksicitetsundersøgelser udført med rotter og kaniner har ikke vist tegn på udviklingsabnormiteter ved doser op til 50 mg/kg/dag, (hos rotter repræsenterer dette ~29 gange den anbefalede humandosis baseret på systemisk optagelse), (se afsnit 4.3 og 4.6). Hos kaniner blev metabolitprofilen imidlertid ikke fastslået, hvilket gjorde det vanskeligt at vurdere den kliniske relevans af kaninmodellen.

Data fra en ”cross-fostering”-undersøgelse viste toksicitet hos afkom på grund af optagelse via mælken fra behandlede moderdyr (se afsnit 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat og gul jernoxid (E 172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballage (art og indhold)

Uigennemsigtig PVC/aluminium blisterpakning indeholdende 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 eller 98 tabletter.

Uigennemsigtig PVC/aluminium blisterpakning (”unit doses”) indeholdende 50 eller 500 tabletter.

Hvid, rund HDPE-beholder med hvidt polypropylenlåg uden børnesikring, indeholdende 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ikke relevant.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39, Postboks 581
2003 PC Haarlem, Holland

Repræsentant:

Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

12,5 mg:	30959
25 mg:	30960

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

26. oktober 1999

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Handelsnavn (se annex 1)> 12,5 mg/5 ml oral suspension

<Handelsnavn (se annex 1)> 25 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

12,5 mg/5 ml oral suspension

Hver 5 ml oral suspension indeholder 12,5 mg rofecoxib.

25 mg/5 ml oral suspension

Hver 5 ml oral suspension indeholder 25 mg rofecoxib.

Hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension:

<Handelsnavn> fås som en ugenomsigtig hvid-lysegul suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomlindring i behandling af osteoarthrose og rheumatoid arthritis hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

<Handelsnavn> administreres oralt.

<Handelsnavn> kan tages med eller uden mad.

<Handelsnavn> bør ikke indtages samtidig med andre produkter, som indeholder samme aktive substans, rofecoxib.

Osteoarthrose

Anbefalet startdosis til voksne er 12,5 mg én gang daglig. For nogle patienter med utilstrækkelig symptomlindring kan en dosisøgning på op til 25 mg dagligt forbedre effekten. Daglig dosis bør ikke overskride 25 mg.

Til dosering på 12,5 mg én gang daglig fås en 12,5 mg/5 ml oral suspension.

Rheumatoid arthritis

Anbefalet dosis er 25 mg, én gang daglig. Der er hos patienter med rheumatoid arthritis (RA) ikke set signifikant yderligere effekt ved dosering med 50 mg, én gang daglig sammenlignet med 25 mg, én gang daglig. Daglig dosis bør ikke overskride 25 mg.

Til dosering på 12,5 mg én gang daglig fås en 12,5 mg/5 ml oral suspension.

Ældre patienter

Den lave dosis (12,5 mg daglig) bør anvendes initialt til ældre (>65 år). Forsigtighed bør udvises, når daglig dosis øges fra 12,5 mg til 25 mg hos ældre patienter.

Leverinsufficiens

Hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6) bør dosis på 12,5 mg én gang daglig ikke overskrides. Hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-9 eller serum-albumin 25-35 g/L) bør lavest anbefalede dosis på 12,5 mg/dag ikke overskrides. Kliniske erfaringer er begrænsede specielt hos patienter med moderat leverinsufficiens og forsigtighed tilrådes derfor. (Se afsnit 4.4 og 5.2).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos osteoartrrose (OA)-patienter med renal creatininclearance 30-80 ml/min (se afsnit 4.4 og 5.2). Der findes på nuværende tidspunkt kun begrænsede data vedrørende RA-patienter med renal creatininclearance 30-80 ml/min.

Børn

<Handelsnavn> er ikke indiceret til børn.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt hypersensitivitet over for den aktive substans eller et af hjælpestofferne (se afsnit 6.1).
- Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.
- Patienter, som tidligere har haft bronchospasmer, akut rhinitis, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller anden type allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller NSAIDs herunder COX-2 (cyclooxygenase-2) hæmmere.
- 3. trimester af graviditet og under amning (se afsnit 4.6 og 5.3).
- Svær leverdysfunktion (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score ≥ 10).
- Anslået renal creatininclearance <30 ml/min.
- Inflammatorisk tarmsygdom.
- Svær kongestiv hjerterinsufficiens (NYHA III-IV).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, bør patienter, der behandles med rofecoxib kontrolleres efter dosisøgning og ved manglende effektøgning bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se afsnit 4.2).

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforationer, ulcera og blødninger (PUB)], nogle resulterende i fatal udgang, hos patienter behandlet med rofecoxib.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs: Ældre, patienter som får andre NSAIDs eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger ved behandling med rofecoxib, andre COX-2 hæmmere og NSAIDs, når de tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan selektive COX-2 hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom. Da rofecoxib ikke hæmmer trombocytaggregationen bør antithrombotisk (f.eks. acetylsalicylsyre) behandling ikke seponeres, og bør, hvis dette er indiceret, overvejes til patienter der har risiko for eller tidligere har haft kardiovaskulær eller thrombotiske hændelser (tidligere myokardie infarkt, angina, iskæmisk hjertelidelse, aterosklerotisk hjertesygdom, cerebrovaskulært tilfælde, cerebral iskæmi, koronar bypass kirurgi eller perifer vaskulær kirurgi). Det bør dog anføres, at samtidig brug af rofecoxib 25 mg plus lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) giver en øget incidens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 4.5 og 5.1).

Der bør udøves forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft iskæmisk hjertelidelse på grund af den ovenfor anførte farmakodynamiske profil af selektive COX-2 hæmmere. Passende forholdsregler bør

tages og seponering af behandlingen med rofecoxib bør overvejes, hvis der er kliniske tegn på forværring af specifikke kliniske symptomer i disse patienters tilstand.

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opretholdelse af renal perfusion. Hvis der er kompromitteret renal perfusion, kan administration af rofecoxib derfor forårsage reduktion i prostaglandindannelsen og sekundært i den renale blodgennemstrømning, og dermed forårsage nedsat nyrefunktion. Patienter med allerede eksisterende signifikant nedsat nyrefunktion, inkompenaseret hjertesvigt eller cirrhosis, har størst risiko for denne respons. Monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter bør overvejes.

Forsigtighed bør udvises, når behandling med rofecoxib initieres hos betydeligt dehydrerede patienter. Det anbefales at rehydrere patienterne inden påbegyndelse af behandling med rofecoxib.

Der er set væskeretention, ødem og hypertension hos patienter i behandling med rofecoxib. Disse virkninger synes at være dosisrelaterede og er observeret med øget hyppighed ved kronisk anvendelse af rofecoxib og ved højere terapeutiske doser. Rapporteringsfrekvensen for hypertension behandlet med rofecoxib har været den samme, eller lejlighedsvis, lidt højere end for nogle andre NSAID i sammenlignelige doser. Da behandling med rofecoxib kan medføre væskeretention, bør der udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel eller hypertension i anamnesen og hos patienter med allerede eksisterende ødem af anden årsag. Rofecoxib bør hos disse patienter initieres ved den lavest anbefalede dosis (se afsnit 4.5).

Der bør opretholdes medicinsk relevant supervision, når rofecoxib anvendes til ældre patienter og til patienter med nyre-, lever- eller hjertedysfunktion.

I forbindelse med brugen af NSAIDs herunder rofecoxib er der efter markedsføring indberettet alvorlige hudreaktioner, inklusiv exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse (se afsnit 4.8). Der er indberettet hypersensitivitetsreaktioner (anafylakse og angioødem) hos patienter som fik rofecoxib (se afsnit 4.8). Rofecoxib bør seponeres ved det første tegn på hypersensitivitet.

Rofecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation.

Der bør udvises forsigtighed når rofecoxib administreres samtidig med warfarin eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.5).

Rofecoxib kan, ligesom andre lægemidler som hæmmer cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, ikke anbefales til kvinder, som forsøger at blive gravide (se afsnit 4.6, 5.1 og 5.3).

Der er rapporteret stigninger i ALAT og/eller ASAT (ca. 3 gange eller mere end den øvre normalgrænse) hos ca. 1% af patienterne i kliniske undersøgelser med rofecoxib.

Patienter med symptomer og/eller tegn på leverinsufficiens eller med unormal leverfunktionstest, bør vurderes for vedvarende unormale leverfunktionstests. Hvis der er vedvarende unormal leverfunktionstest (3 gange over normalgrænsen), bør rofecoxib seponeres.

Børn

Rofecoxib er ikke undersøgt hos børn, og bør kun anvendes til voksne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Hos patienter stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var administration af rofecoxib 25 mg daglig associeret med ca. 8% stigning i prothrombin-tid (International Normalised Ratio, INR). Der er rapporteret stigninger i INR, som medførte seponering af warfarinbehandling og som i nogle tilfælde resulterede i ophævelse af antikoagulation hos patienter, der tager kliniske doser af rofecoxib samtidig

med warfarin. Der er endvidere rapporteret om isolerede tilfælde af stigninger i INR hos patienter, som får rofecoxib samtidig med antikoagulationsmidlet fluindion. Patienter, der får perorale antikoagulatia, bør derfor monitoreres tæt for prothrombin-tid INR, især i de første få dage, hvor behandling med rofecoxib initieres eller rofecoxibdosens ændres (se afsnit 4.4).

Hos patienter med mild til moderat hypertension var 4 ugers samtidig administration af rofecoxib 25 mg daglig og en ACE-hæmmer (benazepril, 10-40 mg daglig) associeret med et lille fald i den antihypertensive effekt (gennemsnitlig stigning i middelværdien af det arterielle tryk på 2,8 mm Hg) sammenlignet med ved behandling med ACE-hæmmeren alene. Som med andre stoffer, der hæmmer cyclo-oxygenase, kan samtidig administration af en ACE-hæmmer og rofecoxib hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion resultere i yderligere reduktion af nyrefunktionen. Dette er sædvanligvis reversibelt. Disse interaktioner bør tages i betragtning hos patienter, som tager rofecoxib samtidig med ACE-hæmmere.

Samtidig brug af NSAID kan også reducere den antihypertensive effekt af beta-blokkere og diuretika og andre effekter af diuretika. Der findes ingen data om den mulige interaktion mellem rofecoxib og enten beta-blokkere eller diuretika.

Ved steady state havde rofecoxib 50 mg én gang daglig ingen effekt på den anti-thrombotiske effekt af lavdosis acetylsalicylsyre. Samtidig administration af rofecoxib og større doser acetylsalicylsyre eller andre NSAID bør undgås.

Samtidig brug af rofecoxib 25 mg og lav-dosis acetylsalicylsyre (81 mg) resulterer i en øget frekvens af endoskopisk ulceration sammenlignet med brug af lav-dosis acetylsalicylsyre alene (se afsnit 5.1).

Samtidig administration af ciclosporin eller tacrolimus og NSAID kan øge den nefrotoksiske effekt af ciclosporin eller tacrolimus. Nyrefunktion bør monitoreres, når rofecoxib og et af disse stoffer bruges i kombination.

Farmakokinetiske interaktioner

Effekten af rofecoxib på andre stoffers farmakokinetik

NSAID kan øge plasmakoncentrationen af litium. Der findes imidlertid ingen data om den mulige interaktion mellem rofecoxib og litium.

<Handelsnavn> 12,5 mg, 25 mg eller 50 mg administreret én gang daglig i 7 dage havde ingen signifikant effekt på plasmakoncentrationen af methotrexat målt ved $AUC_{0-24\text{ h}}$ hos patienter med rheumatoid arthritis i behandling med methotrexat 7,5-20 mg/uge. Rofecoxib 75 mg (3-6 gange den anbefalede dosis for osteoartrrose), administreret én gang daglig i 10 dage, øgede plasmakoncentrationer af methotrexat ($AUC_{(0-24\text{ timer})}$) med 23% hos patienter med RA i behandling med methotrexat 7,5-15 mg/uge. Monitorering for methotrexatrelateret toksicitet bør overvejes, når rofecoxib og methotrexat administreres samtidig.

Der er ikke observeret interaktion med digoxin i farmakokinetiske undersøgelser. Patienter med høj risiko for digoxinrelateret toksicitet bør imidlertid monitoreres når rofecoxib og digoxin administreres samtidig.

In vivo data vedrørende rofecoxib/warfarin og rofecoxib/theophyllin interaktioner viser at rofecoxib muligvis hæmmer CYP1A2 i beskeden grad. Der bør udvises forsigtighed, når rofecoxib administreres samtidig med andre stoffer der primært metaboliseres via CYP1A2 (for eksempel tacrin, zileuton, olanzapin og clozapin). Rofecoxib 12,5 mg, 25 mg og 50 mg, administreret én gang dagligt i 7 dage, øgede plasmakoncentrationen af theophyllin ($AUC_{(0-\infty)}$) med 38-60% hos raske frivillige der fik 300 mg theophyllin som enkeltdosis. Monitorering af plasmakoncentration af theophyllin bør overvejes når behandling med rofecoxib initieres eller ændres hos patienter i behandling med theophyllin.

Rofecoxibs potentiale for hæmning eller induktion af CYP3A4-aktivitet blev undersøgt i humanundersøgelser, hvor der anvendtes oral midazolamtest og intravenøs erythromycin-pustetest. Rofecoxib (25 mg daglig i 12 dage) forårsagede en beskeden induktion af CYP3A4-katalyseret metabolisme af midazolam, som reducerede midazolams AUC med 30%. Denne reduktion skyldes sandsynligvis øget first pass metabolisme på grund af rofecoxibs induktion af intestinal CYP3A4 aktivitet. Sammenlignet med placebo forårsagede rofecoxib (75 mg daglig i 14 dage) ingen signifikant effekt på erythromycin demethylering, hvilket indikerer, at der ikke er induktion af hepatisk CYP3A4-aktivitet.

Selvom rofecoxib forårsager beskeden induktion af intestinal CYP3A4-aktivitet, forventes farmakokinetikken hos stoffer, der primært metaboliseres via CYP3A4, ikke at påvirkes i en grad, der er af klinisk betydning. Der bør dog udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-substrater.

I interaktionsundersøgelser havde rofecoxib ingen effekt af klinisk betydning for farmakokinetikken af: prednison/prednisolon eller orale kontraceptiva (ethinyløstradiol/ norethindron 35/1).

På baggrund af *in vitro* undersøgelser forventes rofecoxib ikke at hæmme cytochrom P450, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, selvom der ikke foreligger *in vivo* data.

Andre stoffers effekt på rofecoxibs farmakokinetik

Hovedmetaboliseringsvejen for rofecoxib er reduktion til *cis*- og *trans*- dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer). Ved fravær af potente cytochrom P450 (CYP)-induktorer er CYP-katalyseret metabolisme ikke den dominerende metaboliseringsvej for rofecoxib.

Samtidig administration af rofecoxib og rifampicin, en potent CYP-enzyminduktor, forårsagede imidlertid 50% fald i plasmakoncentrationer af rofecoxib. Rofecoxib 25 mg bør derfor overvejes, når rofecoxib administreres samtidig med potente induktorer af hepatisk metabolisme.

Administration af ketoconazol (en potent hæmmer af CYP3A4) påvirkede ikke rofecoxibs plasmafarmakokinetik. Cimetidin eller antacida havde ingen effekt af klinisk betydning på rofecoxibs farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Rofecoxib kan, ligesom andre COX-2 hæmmende lægemidler, ikke anbefales til kvinder, der planlægger at blive gravide (se afsnit 5.1).

Brug af rofecoxib er kontraindiceret i graviditetens sidste trimester, da det i lighed med andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan forårsage inertia uteri og præmatur lukning af ductus arteriosus (se afsnit 4.3).

Der foreligger ingen tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af brug af rofecoxib til gravide kvinder, og det bør derfor ikke anvendes under de første 2 trimestre af graviditeten, medmindre det skønnes, at den potentielle gavn for patienten opvejer den potentielle risiko for fostret (se afsnit 5.3).

Amning

Det vides ikke, om rofecoxib udskilles i modermælk. Rofecoxib udskilles i rottemælk. Kvinder der tager rofecoxib bør ikke amme (se afsnit 4.3 og 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienter der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed, når de anvender rofecoxib, bør ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske undersøgelser blev rofecoxib vurderet med hensyn til sikkerhed hos 11.600 patienter, inklusiv ca. 1000 patienter behandlet i 1 år eller mere.

Følgende uønskede virkninger blev med højere incidens end for placebo rapporteret i kliniske undersøgelser af osteoartrrose og rheumatoid arthritis med patienter i behandling med rofecoxib 12,5 mg eller 25 mg i op til 6 måneder eller efter markedsføring.

[Meget almindelig (>1/10). Almindelig (>1/100, <1/10) Usædvanlig (>1/1000, <1/100) Sjælden (>1/10.000, <1/1000) Meget sjælden (<1/10.000 inklusiv isolerede tilfælde)]

Hæmatologiske og lymfatiske forstyrrelser:

Almindelig: Fald i hæmatokrit.

Usædvanlig: Fald i hæmoglobin, fald i erythrocytter, fald i leukocytter.

Meget sjælden: Aplastisk anæmi, pancytopeni, trombocytopeni.

Immunsystemet

Meget sjælden: Overfølsomhedsreaktioner inklusiv angioødem, anafylaktiske/anafylackoide reaktioner.

Metabolisme og ernæring:

Usædvanlig: Vægtøgning.

Psykiatriske forstyrrelser:

Usædvanlig: Depression, nedsat koncentration.

Meget sjælden: Angst, konfusion, hallucinationer.

Nervesystemet:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.

Usædvanlig: Søvnløshed, søvnighed, svimmelhed.

Meget sjælden: Forværret epilepsi, paræstesier, aseptisk meningitis.

Øjne

Meget sjælden: Sløret syn.

Øre- og labyrint forstyrrelser

Usædvanlig: Tinnitus.

Kardiovaskulære:

Sjælden: Kongestiv hjerteinsufficiens.

Sjælden: Palpitationer, myokardieinfarkt, lungeødem.

Vaskulære:

Almindelig: Hypertension.

Meget sjælden: Cerebrovaskulær tilfælde, hypertensive kriser, vasculitis.

Respiratoriske, thorakale og mediastinale forstyrrelser:

Usædvanlig: Dyspnø.

Meget sjælden: Bronkospasme.

Gastrointestinale sygdomme:

Almindelig: Mavesmerter, halsbrand, epigastriske gener, diarré, kvalme, dyspepsi.

Usædvanlig: Udspilning af maven, obstipation, orale ulcera, opkastning, flatulens, syrerrefluks.

Sjælden: Peptiske ulcera, gastrointestinal perforation og blødning (hovedsageligt hos ældre patienter), gastritis.

Meget sjælden: Forværring af inflammatorisk tarmsygdom, colitis, pancreatitis.

Lever- og galdeforstyrrelser:

Almindelig: Øget ALAT og ASAT.

Usædvanlig: Øget alkalisk fosfatase.

Meget sjælden: Hepatotoxicitet inklusiv hepatitis med eller uden gulsot, leversvigt (se afsnit 4.4).

Hud og huden:

Almindelig: Pruritus, udslæt.

Usædvanlig: Atopisk dermatitis.

Meget sjælden: Alopeci, lysfølsomhedsreaktioner, urticaria, kutane og mucosale bivirkninger samt svære hudreaktioner inklusiv Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk necrolyse.

Muskelskeletale, tilstødende vævs- og knogleforstyrrelser:

Usædvanlig: Muskelkramper.

Urogenitale:

Usædvanlig: Øget serum-carbamid, øget serum creatinin, proteinuri.

Meget sjælden: Hyperkaliæmi, nyreinsufficiens inklusiv nyresvigt, som regel reversibel efter seponering af behandling (se afsnit 4.4), interstitial nefritis.

Reproduktionssystem og brystsygdomme

Meget sjælden: Menstruationsforstyrrelser.

Generelle sygdomme og administrationsvejs forhold

Almindelig: Ødemer/væskeretention.

Usædvanlig: Astheni/træthed, brystmerter.

I kliniske undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme hos patienter behandlet med rofecoxib i ét år eller længere.

Nefrotisk syndrom er rapporteret i forbindelse med brug af andre NSAID og kan ikke udelukkes for rofecoxib.

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser resulterede administration af enkelt-doser rofecoxib på op til 1000 mg og gentagne doser på op til 250 mg/dag i 14 dage ikke i signifikant toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der tages de sædvanlige forholdsregler, for eksempel fjernelse af ikke absorberet materiale fra mavesækken, instituering af klinisk monitorering, samt gives understøttende behandling, hvis dette er påkrævet.

Rofecoxib er ikke dialyserbart ved hæmodialyse; det vides ikke om rofecoxib er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Anti-inflammatoriske og antirheumatiske produkter, non-steroider, coxiber.

M01 AH02

Rofecoxib er, inden for det kliniske dosisinterval, en oral selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

Cyclo-oxygenase er ansvarlig for dannelse af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsageligt har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktion, og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelsen og kognitiv funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Der er ikke dokumenteret statistisk signifikant hæmning af COX-1 hos mennesker med nogen rofecoxibdosis. *In vitro* data viser, at hæmning af COX-1 kan opstå under kronisk administration af rofecoxib ved >250 mg daglig.

Rofecoxibs antiinflammatoriske effekt er vist i standard dyremodeller til vurdering af NSAID.

I kliniske farmakologiundersøgelser forårsagede rofecoxib dosisrelateret hæmning af COX-2 ved daglige doser på 12,5 mg og 25 mg med 70% sammenlignet med placebo, mens rofecoxib ved daglige doser på 375 mg og enkeltdoser på 1000 mg hæmmede COX-2 med ~95%. Der var ingen dosisrelateret hæmning af COX-1 sammenlignet med placebo. Rofecoxib hæmmede ikke den gastriske prostaglandinsyntese og havde ingen effekt på trombocytfunktionen (se afsnit 4.4)

En større klinisk afprøvning (ca. 8000 patienter) med patienter med RA har sammenlignet langtidssikkerheden ved rofecoxib 50 mg, 1 gang daglig (2 gange den maksimalt anbefalede dosis) samt ved naproxen 500 mg, 2 gange daglig. Incidensen af alvorlige, kardiovaskulære, thromboemboliske uønskede hændelser var betydeligt lavere hos patienter i behandling med naproxen end hos rofecoxibbehandlede patienter: 0,70 hændelser per 100 patientår sammenlignet med 1,67 hændelser per 100 patientår. Forskellen i antithrombocytaktivitet mellem visse COX-1 hæmmende NSAIDs og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thrombotiske hændelser (se afsnit 4.4). COX-2 hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed mulige endothel derivede) prostacykliner uden at påvirke thrombox i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt.

Rofecoxib blev undersøgt som symptomatisk behandling af osteoartrrose (OA). De primære effektvurderinger blev foretaget i hofte- eller knæled, dog havde 33% af undersøgelsespopulationen samtidig OA i interfalangeale led, 21 % OA i tommelfingeren og 35% OA i ryggen. Efter én uges behandling (det første tidspunkt for effektvurdering) gav rofecoxib signifikant smertereduktion hos OA patienter. Effektvurderinger blev ikke foretaget tidligere end efter én uge. Derfor bør der tages hensyn til rofecoxibs T_{max} (2-4 timer), når øjeblikkelig virkning ønskes.

Rofecoxib 25 mg, én gang daglig er undersøgt til symptomatisk behandling af RA. Rofecoxib 25 mg, én gang daglig medførte hos RA-patienter signifikant bedring i sygdomsrelateret respons, inklusiv vurdering af smerte og funktion. Den gavnlige effekt blev opretholdt over de 12-ugers placebokontrollerede perioder. Der er ikke set yderligere effekt med 50 mg, én gang daglig sammenlignet med 25 mg, én gang daglig.

I en prædefineret, kombineret analyse af to 24-ugers endoskopiundersøgelser med OA patienter svarede procentdelen af patienter med endoskopisk verificeret gastroduodenal ulceration efter behandling med rofecoxib 25 mg og 50 mg daglig efter 12 uger til placebo. I begge undersøgelser var den kumulative incidens af gastroduodenale ulcera signifikant lavere efter 12 og 24 uger hos patienter behandlet med rofecoxib, end hos patienter behandlet med ibuprofen 2.400 mg daglig. I en yderligere 12-ugers endoskopiundersøgelse med OA patienter var den kumulative incidens af endoskopisk påviste gastroduodenale ulcera signifikant højere hos patienter behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre 81 mg plus rofecoxib daglig end hos patienter behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre 81 mg alene, og sammenlignelig med patienter behandlet med ibuprofen 2400 mg alene. Hos patienter 65 år og ældre

viste gruppen, som fik lav-dosis acetylsalicylsyre og rofecoxib, en 2-gange øgning i frekvensen af endoskopiske ulcera i sammenligning med yngre patienter. Patienter som tager lav-dosis acetylsalicylsyre plus ibuprofen er ikke undersøgt.

Den kumulative incidens af gastrointestinale ulcera var i en 12-ugers, dobbeltblind, placebo- og aktivkontrolleret endoskopiundersøgelse med RA-patienter signifikant mindre over 12 uger hos patienter behandlet med rofecoxib 50 mg, én gang daglig (2 gange den maksimalt anbefalede dosis) end hos patienter behandlet med naproxen 500 mg, to gange daglig.

I en prædefineret, kombineret analyse af 8 kliniske undersøgelser var den kumulative incidens af verificeret øvre GI PUB hos patienter behandlet med rofecoxib signifikant lavere, end den kombinerede kumulative incidens hos patienter behandlet med NSAID-komparatorer (diclofenac 50 mg 3 gange daglig, ibuprofen 800 mg 3 gange daglig og nabumeton 1.500 mg daglig). Disse resultater var primært influeret af erfaring med ibuprofen 800 mg 3 gange daglig. Ved en dosis på 50 mg var incidensen af PUB numerisk større sammenlignet med 25 mg, den forblev imidlertid lavere end risikoen ved kombinerede data på NSAIDs anvendt i disse studier. Seponering på grund af gastrointestinale bivirkninger over 12 måneder var mindre med rofecoxib. Forekomsten af et prædefineret sæt af lægemiddelrelaterede gastrointestinale bivirkninger var lavere med rofecoxib over 12 måneder. Denne effekt var større over de første 6 måneder.

Der er i en stor klinisk undersøgelse (ca. 8000 patienter) med RA-patienter set tilsvarende reduktion i incidensen af PUB. Patienter med behov for acetylsalicylsyre til kardiovaskulær profylakse blev ekskluderet fra undersøgelsen. Rofecoxib 50 mg, én gang daglig (2 gange den maksimalt anbefalede dosis) var sammenlignet med naproxen 500 mg, to gange daglig, associeret med signifikante fald i antallet af gastrointestinale hændelser: PUB (2,08 hændelser per 100 patientlevår versus 4,49 hændelser per 100 patientlevår), komplicerede PUB (0,59 per 100 patientlevår versus 1,37 per 100 patientlevår) og øvre eller nedre GI blødninger (1,15 per 100 patientlevår versus 3,04 per 100 patientlevår).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret rofecoxib absorberes godt ved anbefalede doser på 12,5 og 25 mg. Middelværdi for oral biotilgængelighed er ca. 93%. Efter administration af 25 mg én gang daglig indtil steady state ses peak plasmakonzentrationen (geometrisk middel $C_{\max}$ =0,305 µg/ml) efter ca. 2-4 timer ($T_{\max}$) hos fastende voksne. Det geometriske middelareal under kurven ($AUC_{24 \text{ timer}}$) er 3,87 µg/t/ml. <Handelsnavn> tabletter og <Handelsnavn> suspension er bioækvivalente.

Samtidig indtagelse af mad har ingen effekt på rofecoxibs farmakokinetik.

Distribution

85% af rofecoxib er bundet til humant plasmaprotein ved koncentrationer på 0,05-25 µg/ml. Distributionsvolumen (V_{dss}) hos mennesker er ca. 100 liter (ca. 1,55 l/kg).

Rofecoxib passerer placentabarrieren hos rotter og kaniner, og blod-hjernebarrieren hos rotter.

Metabolisme

Rofecoxib metaboliseres i udtrakt grad, ~1% af dosis genfindes i urinen som moderstoffet. Den primære metaboliseringsvej er hepatisk reduktion til *cis*- og *trans*-dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer), og ikke oxidation af cytokrom P450 (CYP) enzymer.

Der er identificeret 6 metabolitter hos mennesker. Hovedmetabolitterne er *cis*- og *trans*-dihydro rofecoxib (som hydroxysyrer), som repræsenterer ca. 56% af den genfundne radioaktivitet i urinen og 5-hydroxy-glucuronidmetabolitten, som repræsenterer yderligere 9%. Disse hovedmetabolitter viste enten ingen målelig aktivitet som cyclo-oxygenasehæmmere eller kun svag aktivitet som COX-2-hæmmere.

Elimination

Efter administration af 125 mg radioaktivmærket oral dosis rofecoxib til raske frivillige blev 72% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 14% i fæces.

Elimination af rofecoxib foregår næsten udelukkende gennem metabolisme efterfulgt af renal udskillelse. Steady state-koncentrationer af rofecoxib nås inden for 4 dage efter administration af 25 mg én gang daglig med en akkumuleringsratio på ca. 1,7 svarende til en akkumuleringshalveringstid på ~17 timer. Plasmaclearance estimeres til ca. 120 ml/min for en dosis på 25 mg.

Patientkarakteristika

Ældre patienter

Farmakokinetikken hos ældre patienter (65 år og derover) svarer til den hos yngre patienter. Den systemiske eksposition er ~30% større hos ældre patienter end hos yngre (se afsnit 4.2).

Køn

Rofecoxibs farmakokinetik er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Leverinsufficiens

Cirrhopatienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh score 5-6), der modtog enkeltdosis rofecoxib på 25 mg, havde en middel-AUC svarende til raske frivillige, der modtog samme dosis. Patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-9), der modtog 12,5 mg daglig i 10 dage, havde ca. 55% højere middel-AUC ved steady-state end raske frivillige, der modtog samme dosis. Der findes ingen kliniske eller farmakokinetiske data fra patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh score >9). (Se afsnit 4.2 og 4.3).

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken i forbindelse med enkeltdosis rofecoxib 50 mg hos patienter med nyresygdom i terminalt stadie og i hæmodialyse, var ikke signifikant forskellig fra den hos raske frivillige. Hæmodialysen bidrog i negligiabel grad til elimination (dialyseclearance ~40 ml/min). (Se afsnit 4.3 og 4.4).

Børn

Rofecoxibs farmakokinetik hos børn er ikke undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske undersøgelser er det vist, at rofecoxib hverken er genotoksisk, mutagent eller carcinogen.

I en kronisk toksicitetsundersøgelse med rotter forårsagede rofecoxib intestinale ulcera ved doser, som er sammenlignelige med eller lidt højere end terapeutisk humandosis (baseret på systemisk optagelse). Ved doser flere gange højere end det humane terapeutiske niveau induceredes renal tubulær basofili, og ved højere dosis renal papilnekrose, hos rotter. Ved høje doser sås ligeledes renale og gastrointestinale abnormiteter hos hunde.

Reproduktionstoksicitetsundersøgelser viste, at rofecoxib (ved doser $\times 2$ gange den anbefalede daglige humandosis baseret på systemisk optagelse) nedsatte fertilitet og fosteroverlevelse hos rotter. Der er også set behandlingsrelateret reduktion i diameteren af ductus arteriosus, som vides at være associeret med NSAID. Reproductionstoksicitetsundersøgelser udført med rotter og kaniner har ikke vist tegn på udviklingsabnormiteter ved doser op til 50 mg/kg/dag, (hos rotter repræsenterer dette ~29 gange den anbefalede humandosis baseret på systemisk optagelse), (se afsnit 4.3 og 4.6). Hos kaniner blev metabolitprofilen imidlertid ikke fastslået, hvilket gjorde det vanskeligt at vurdere den kliniske relevans af kaninmodellen.

Data fra en "cross-fostering"-undersøgelse viste toksicitet hos afkom på grund af optagelse via mælken fra behandlede moderdyr (se afsnit 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmelloseatrium, magnesiumstearat og gul jernoxid (E 172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballage (art og indhold)

Gul glasflaske med børnesikret låg indeholdende 150 ml oral suspension.
Der følger en 5 ml polystyren-måleske med hver pakning.
Hver pakning indeholder 1 eller 2 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Rystes grundigt inden brug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39, Postboks 581
2003 PC Haarlem, Holland

Repræsentant:

Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

12,5 mg: 30957

25 mg: 30958

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

26. oktober 1999

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN