

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ,
ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΤΗ ΝΟΡΒΗΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΣΛΑΝΔΙΑ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Vioxx 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Αυστρία	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Flogoxa	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Flogoxa	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Foldoxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Foldoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Foldoxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxxdolor	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxxdolor	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Meroxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Meroxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Meroxx	25 ml/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxxalt	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxxalt	50 mg	Δισκίο	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία				χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Rofecoxib, MSD	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Rofecoxib, MSD	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Ceoxxa	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Ceoxxa	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία				χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxxakut	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Ολλανδία	Vioxxakut	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Meoroxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Meoroxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Meoroxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Γαλλία	Meoroxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 12,5 mg/5 ml Suspension	12,5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	zum Einnehmen			χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Γερμανία	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Peroxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Peroxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα-τα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Ελλάδα	Peroxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία				
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Vioxxakut	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Vioxxakut	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Ceoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Ολλανδία	Ceoxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Ceoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Ceoxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Ηνωμένο Βασίλειο				
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp E Dohme (Italia)	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία				χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Arofexx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Arofexx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Arofexx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Ιταλία	Coxxil	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Ιταλία	Coxxil	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Ιταλία				χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Ιταλία	Coxxil	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Dolcoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Dolcoxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Ιταλία	Miraxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Ιταλία	Miraxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Ιταλία	Dolostop	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Ιταλία	Dolostop	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Βέλγιο	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Βέλγιο	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Βέλγιο	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Foldoxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο				
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Foldoxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Flogoxxa	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Flogoxxa	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο	Vioxxdolor	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Vioxxdolor	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Βέλγιο				
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Balasys 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Balasys 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasys 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	2003 P.C. Haarlem Ολλανδία				
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Balasys 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Vioxx	25 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Ολλανδία				
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12,5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12,5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Ceox	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Ceox	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx AC	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx AC	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Πορτογαλία	Acoxsin	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Πορτογαλία	Acoxsin	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Πορτογαλία	Acoxsin	12, 5 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Πορτογαλία	Acoxsin	25 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Πορτογαλία				
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Πορτογαλία	Ceoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Πορτογαλία	Ceoxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Πορτογαλία	Coxxil	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Πορτογαλία	Coxxil	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto	Coxxil	12, 5 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Πορτογαλία	Coxxil	25 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Πορτογαλία	Dolocoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19- P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Πορτογαλία	Dolocoxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos -	Trioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Πορτογαλία				
Πορτογαλία	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Πορτογαλία	Trioxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Πορτογαλία	Vioxx	12, 5 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Πορτογαλία	Vioxx	25 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Πορτογαλία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Πορτογαλία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Πορτογαλία				
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Monvor 25 mg	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Monvor 50 mg	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Ceoxx 25 mg	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Ceoxx 50 mg	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Recox 25 mg	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Ισπανία	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	12,5 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxx	25 mg/ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Ceox	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Ceox	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxxakut	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Ολλανδία	Vioxxakut	50mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Axxelor	12,5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επισηθεύσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Ηνωμένο Βασίλειο				
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Axxelor	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Axxelor	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Coxxid	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Coxxid	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Coxxid	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Ηνωμένο Βασίλειο				
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Ceoxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Ceoxx	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Movtor	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Movtor	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	25 mg/5 ml	Πόσιμο εναιώρημα	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	12, 5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxx	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxxacute	25 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο	Vioxxacute	50 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ (ΤΩΝ)
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(-ΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΣΕΛΕΚΟΞΙΜΠΗ, ΕΤΟΡΙΚΟΞΙΜΠΗ, ΠΑΡΕΚΟΞΙΜΠΗ, ΡΟΦΕΚΟΞΙΜΠΗ ΚΑΙ ΒΑΛΔΕΚΟΞΙΜΠΗ

- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς της COX-2, σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, ροφεκοξίμπη, παρεκοξίμπη και βαλδεκοξίμπη, αποτελούν μία σχετικά νέα ομάδα ουσιών που η κοινή τους φαρμακολογική δράση είναι η εκλεκτική αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2. Οι αναστολείς της COX-2 έχουν εισαχθεί στην ιατρική πρακτική για τη θεραπεία ασθενών με χρόνιες φλεγμονώδεις εκφυλιστικές νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα.

Αρχικά, εγκρίθηκε η χρήση της ροφεκοξίμπης και της σελεκοξίμπης στην ΕΕ για τις ενδείξεις αυτές και στη συνέχεια, η χρήση της ροφεκοξίμπης για τη θεραπεία οξέος άλγους και άλγους οφειλόμενου σε πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η ετορικοξίμπη εγκρίθηκε αργότερα για τη θεραπεία ρευματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ουρικής αρθρίτιδας, σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ. Η βαλδεκοξίμπη εγκρίθηκε για ενδείξεις ρευματικών παθήσεων και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας μετά την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας. Η παρεκοξίμπη, προφάρμακο της βαλδεκοξίμπης, εγκρίθηκε για τη βραχείας διάρκειας θεραπεία του μετεγχειρητικού άλγους με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση. Η σελεκοξίμπη εγκρίθηκε τον Οκτώβριο 2003 για ένδειξη «ορφανού» φαρμάκου (οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση).

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν διερευνηθεί σε εκτενείς κλινικές μελέτες και σήμερα διατίθεται μεγάλος όγκος δεδομένων – τοξικολογικών, φαρμακολογικών, κλινικών και επιδημιολογικών. Όταν εγκρίθηκαν οι αναστολείς, δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα που να παρουσιάζουν οφέλη στη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα σε σύγκριση με τα συνήθη ΜΣΑΦ. Επίσης, οι γνώσεις σχετικά με την ανεκτικότητα υπό φυσιολογική χρήση των αναστολέων της COX-2 ήταν περιορισμένες, π.χ. πέρα από το πλαίσιο των κλινικών μελετών, όπως και με όλες σχεδόν τις νέες χημικές ουσίες που εισάγονται στην ευρεία ιατρική πρακτική. Έχουν διενεργηθεί και δημοσιευθεί εκτενείς κλινικές δοκιμές (VIGOR: ροφεκοξίμπη έναντι ναπροξένης, CLASS: σελεκοξίμπη έναντι δικλοφενάκης ή ιμπουπροφένης) με χρήση υψηλής δοσολογίας για το σκοπό αυτόν, με κύριο στόχο την εξέταση της γαστρεντερικής ανοχής.

Τον Ιούλιο 2002, η Γαλλία ζήτησε από την CPMP να γνωμοδοτήσει σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως αυτή τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, ροφεκοξίμπη, βαλδεκοξίμπη και παρεκοξίμπη επανεκτιμώντας τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κατηγορίας των προϊόντων.

Η CPMP, κατά τη διάρκεια συνεδρίασης που πραγματοποιήθηκε από 23 έως 25 Ιουλίου 2002 αποφάσισε την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως αυτή τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αναστολείς της COX-2 (σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, παρεκοξίμπη, ροφεκοξίμπη και βαλδεκοξίμπη). Τα ερωτήματα που υποβλήθηκαν σχετίζονταν με την ασφάλεια για το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Τον Οκτώβριο 2002, η CPMP διατύπωσε πρόσθετα ερωτήματα σχετικά με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του πολύμορφου ερυθήματος και της αποφολιδωτικής δερματίτιδας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με αναστολείς της COX-2.

- ΘΕΜΑΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε για τη ροφεκοξίμπη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της οστεοαρθρίτιδας, του οξέος άλγους και του άλγους που οφείλεται στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Διαπιστώθηκε υπεροχή της αποτελεσματικότητας ως προς το εικονικό φάρμακο και παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη, ναπροξένη,

ιμπουπροφένη) σε συγκριτικά κλινικά περιβάλλοντα, ισοδύναμη δοσολογία και διάρκεια θεραπευτικής αγωγής.

- ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Γαστρεντερική τοξικότητα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υπέδειξαν ότι δεν έχει αποδειχτεί σημαντικό και σταθερό όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα με χρήση των αναστολέων της COX-2 σε σύγκριση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ. Τα κλινικά δεδομένα που διατέθηκαν συγκεκριμένα για τη ροφεκοξίμη απέδειξαν σταθερό όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα σε σύγκριση με τη ναπροξένη. Εντούτοις, το όφελος για το γαστρεντερικό σύστημα ήταν μικρότερο σε σύγκριση με τη δικλοφενάκη.

Η CPMP αποφάσισε να προσθέσει τη γενική δήλωση στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” και στο τμήμα 5.1 “Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες” της ΠΧΠ για όλους τους αναστολείς της COX-2 για ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών λόγω της χρήσης ΜΣΑΦ.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το προφίλ της γαστρεντερικής τοξικότητας των αναστολέων COX-2 σε συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι κατώτερο σε σχέση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ όταν χορηγούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι θα μπορούσε να είναι ανώτερο. Σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα για τη ροφεκοξίμη, οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να ενημερωθούν, ώστε να περιλαμβάνουν την πιθανή αύξηση της γαστρεντερικής τοξικότητας σε σύγκριση με τους αναστολείς της COX-2 ή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο.

Σε συνέχεια των συζητήσεων και της εξέτασης της αξιολόγησης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν για άλλους αναστολείς της COX-2, η CPMP αποφάσισε να ενημερώσει το τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” στην περίληψη των χαρακτηριστικών των προϊόντων (ΠΧΠ) σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση όλων των αναστολέων της COX-2 και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Καρδιοαγγειακή τοξικότητα

Τα διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα προκάλεσαν ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια του καρδιοαγγειακού συστήματος (CV), και ιδιαίτερα σχετικά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ωστόσο, συχνά ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 ενδέχεται να είναι κλινικά σημαντική σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών αντιδράσεων.

Μπορεί να υποστηριχθεί ότι υπάρχει σαφής τάση προς έναν μεγαλύτερο γενικό καρδιοαγγειακό κίνδυνο, ειδικότερα του μυοκαρδίου, που συνδέεται με τη χρήση ροφεκοξίμης σε σύγκριση με τη ναπροξένη. Σε αντίθεση με τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1, οι αναστολείς COX-2, συμπεριλαμβανομένης της ροφεκοξίμης, δεν εμφανίζουν αντιαιμοπεταλιακή δράση σε θεραπευτική δοσολογία. Όσον αφορά τον καρδιοαγγειακό κίνδυνο, μπορεί να υποστηριχθεί ότι υπάρχει ένα μικρό μειονέκτημα στην ασφάλεια των αναστολέων της COX-2 σε σύγκριση με τα συμβατικά ΜΣΑΦ. Συνεπώς, πρέπει να ενημερωθεί η ΠΧΠ σε ό,τι αφορά όλους τους αναστολείς της COX-2, συμπεριλαμβανομένης της ροφεκοξίμης, με την προσθήκη στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” μιας προειδοποιητικής δήλωσης για τους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό καρδιοαγγειακών παθήσεων ή για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ASA χαμηλής δόσης για προφύλαξη έναντι καρδιοαγγειακών θρομβοεμβολικών νόσων.

Υπερευαισθησία και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Για τη ροφεκοξίμη έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός δερματικών αντιδράσεων ή υπερευαισθησίας σε κλινικές μελέτες. Επίσης, οι αυθόρμητες αναφορές για την ροφεκοξίμη δεν ήταν πολύ συχνές.

Επίσης, για τη ροφεκοξίμη έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων

δερματικών αντιδράσεων, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Οι απόλυτοι αριθμοί και οι εκτιμήσεις για τη συχνότητα υποδηλώνουν ότι οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις εμφανίζονται πολύ σπάνια και η συχνότητά τους δεν φαίνεται να διαφέρει από αυτήν των συμβατικών ΜΣΑΦ.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η τήρηση αυτών των εν δυνάμει θανατηφόρων παρενεργειών στην κλινική πρακτική, η CPMP αποφάσισε ότι πρέπει να συμπεριληφθεί μια γενική δήλωση στο τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” της ΠΧΠ σχετικά με την υπερευαισθησία και τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όλων των αναστολέων της COX-2.

ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΜΕΝΗ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ COX-2

Σε συνέχεια της αξιολόγησης των δεδομένων που παρουσιάστηκαν για τη σελεκοξίμη, την ετορικοξίμη, τη ροφεκοξίμη, τη βαλδεκοξίμη και την παρεκοξίμη, η CPMP ενέκρινε μια εναρμονισμένη διατύπωση, η οποία θα συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ όλων των αναστολέων της COX-2 που αναφέρονται στο παραπεμπτικό ή αφορούν στην επιστημονική αξιολόγηση. Η διατύπωση για τη ροφεκοξίμη είναι ως εξής:

Τμήμα 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις celecoxib, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται celecoxib θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε 4.2).

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib

Συνιστάται προσοχή στην θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού για την ροφεκοξίμη άλλους αναστολείς COX-2 και ΜΣΑΦ, όταν συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν είναι υποκατάστατα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης δράσης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η ροφεκοξίμη δεν αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, δεν θα πρέπει να διακόπτονται οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και εάν ενδείκνυται θα πρέπει να συστήνονται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή έχουν ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμική καρδιακή νόσος, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης μοσχεύματος ή επέμβαση περιφερικών αγγείων. (βλέπε 4.5 και 5.1).

Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των COX-2 εκλεκτικών αναστολέων που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ροφεκοξίμη εάν αποδεικνύεται επιδείνωση της κατάστασης με ειδικά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών.

Εχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ροφεκοξίμης κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. 4.8) Εχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ροφεκοξίμη (βλ. 4.8). Η ροφεκοξίμη πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία υπερευαισθησίας.

Τμήμα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»

Η ροφεκοξίμη είναι ένας εκλεκτικός από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης – 2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για σύνθεση των προσταγλανδινών. Εχουν αναγνωρισθεί δύο

ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού.

Η COX-2 επίσης συμμετέχει στην ωορρηξία, την εμφύτευση, σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει εντοπισθεί σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, δεν έχει όμως αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά της αντιαιμοπεταλιακής δράσης μεταξύ κάποιων ΜΣΑΦ, αναστολέων της COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε 4.4). Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν τον σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επιδρούν στο θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Η κλινική συσχέτιση αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε το παραπεμπτικό που υπεβλήθη σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν πρέπει να προστεθούν νέες αντενδείξεις σε καμία από τις σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με την ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη, κυρίως όσον αφορά το συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση για την ασφάλεια του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη, κυρίως όσον αφορά τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Η επιτροπή συμπέρανε ότι πρέπει να προστεθεί/τροποποιηθεί η προειδοποίηση για τις παρατηρηθείσες ή εν δυνάμει σοβαρές δερματικές επιδράσεις και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη
- Η επιτροπή, με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σελεκοξίμη, ετορικοξίμη, παρεκοξίμη, ροφεκοξίμη και βαλδεκοξίμη παραμένει θετική.

Με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, η CPMP εισηγήθηκε τη χορήγηση ή τη διατήρηση των αιτήσεων/αδειών κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ροφεκοξίμη, τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ) και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), του οξέος άλγους και του άλγους που οφείλεται στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια, όπως τροποποιήθηκαν σύμφωνα με την αναθεωρημένη ΠΧΠ που παρατίθεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ, ΟΙ ΑΡΜΟΔΙΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ ΜΕΛΟΥΣ ΘΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΟΥΝ ΤΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΟΠΩΣ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ. ΩΣ ΕΚ ΤΟΥΤΟΥ, ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΚΕΙΜΕΝΟ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 25 mg

Δισκία <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 50 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 ή 50 mg ροφεκοξίμης.

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

50mg:

Δισκία χρώματος πορτοκαλί, στρογγυλά, <με σημειωμένο “MSD 744” στη μία πλευρά >

25 mg:

Δισκία χρώματος κίτρινου, στρογγυλά, <με σημειωμένο “MSD 741” στη μία πλευρά >

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ανακουφιστική αγωγή του οξέος άλγους.

Ανακουφιστική αγωγή της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> χορηγείται από το στόμα.

Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, ροφεκοξίμη .

Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> ενδείκνυται μόνο για την περίοδο της οξείας φάσης των συμπτωμάτων (συνήθως όχι περισσότερο από 5 ημέρες). Η χρόνια χορήγηση του <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 50 mg ημερησίως δεν συνιστάται..

Οξύ άλγος Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως. Επόμενες δόσεις που μπορεί να χορηγούνται ημερησίως είναι 25 ή 50 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 50 mg.

Πρωτοπαθής δυσμηνόρροια

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 ή 50 mg ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 50 mg.

Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε ασθενείς με ήπιο ως μέτριο σοβαρό οξύ άλγος. Σε ασθενείς με σοβαρό οξύ άλγος το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> έχει δείξει ότι μειώνει την χρήση ναρκωτικών ουσιών αν και δεν αποτελεί υποκατάστατο ναρκωτικών ουσιών(βλ. 5.1).

Ηλικιωμένοι: Στους ηλικιωμένους (ηλικίας >65 ετών) θα πρέπει αρχικά να χρησιμοποιείται η μικρότερη δόση (25 mg ημερησίως). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ηλικιωμένους όταν

αυξάνεται η ημερήσια δοσολογία από 25 mg σε 50 mg

Ηπατική ανεπάρκεια (βλ.4.3)

Νεφρική ανεπάρκεια: δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-80ml/min (βλέπε 4.4 και 5.2). Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min (βλ.4.3).

Παιδιατρική χρήση: Το <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο (βλ. 6.1).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (GI) αιμορραγία.

Ασθενείς που έχουν, παρουσιάζει άσθμα, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα ή κνίδωση ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (της κυκλοοξυγενάσης-2).

Αντενδείκνυται στη κύηση και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και αν χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε 4.5). Η celecoxib έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δυσπλασίες σε δύο είδη πειραματόζωων στα οποία μελετήθηκε (βλέπε 4.6 και 5.3). Το ενδεχόμενο να αποτελεί κίνδυνο για τον άνθρωπο κατά την κύηση δεν είναι γνωστό αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Γαλουχία (βλέπε 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh $\geq$ 10).

Ασθενείς με υπολογισθείσα κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.(NYHA III- IV).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις celecoxib, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται celecoxib θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε.4.2).

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με celecoxib

Συνιστάται προσοχή στην θεραπεία ασθενών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού για την ροφεκοξίμπη άλλους αναστολείς COX-2 και ΜΣΑΦ, όταν συγχρηγοούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν είναι υποκατάστατα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης δράσης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η ροφεκοξίμπη δεν αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, δεν θα πρέπει να διακόπτονται οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και εάν ενδείκνυται θα πρέπει να συστήνονται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή έχουν ιστορικό

καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμική καρδιακή νόσος, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης μοσχεύματος ή επέμβαση περιφερικών αγγείων. (βλέπε 4.5 και 5.1).

Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των COX-2 εκλεκτικών αναστολέων που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ροφεκοξίμη εάν αποδεικνύεται επιδείνωση της κατάστασης με ειδικά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών.

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για αυτόν το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της ροφεκοξίμης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβαρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η έναρξη της θεραπείας με ροφεκοξίμη σε ασθενείς με σημαντική αφυδάτωση θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται ενυδάτωση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με ροφεκοξίμη.

Εχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη. Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες και παρατηρούνται σε αυξημένη συχνότητα κατά τη χρόνια χρήση της ροφεκοξίμης και σε υψηλότερες θεραπευτικές δόσεις. Τα ποσοστά υπέρτασης που αναφέρθηκαν με η ροφεκοξίμη ήταν παρόμοια ή κατά περίπτωση ελαφρώς μεγαλύτερα από αυτά που αναφέρθηκαν με κάποια άλλα ΜΣΑΦ σε συγκρίσιμες δόσεις. Επειδή η θεραπεία με ροφεκοξίμη είναι δυνατόν να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει η ροφεκοξίμη να χορηγείται αρχικά στην χαμηλότερη συνιστώμενη δόση. (βλέπε 4.5.)

Θα πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ροφεκοξίμη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία.

Εχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ροφεκοξίμης κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. 4.8) Εχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ροφεκοξίμη (βλ. 4.8). Η ροφεκοξίμη πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία υπερευαισθησίας.

Η ροφεκοξίμη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται ροφεκοξίμη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλέπε. 4.5).

Η χορήγηση της ροφεκοξίμης, όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε. 4.6, 5.1 και 5.3).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών ALT και/ή AST (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί σε περίπου 1 % των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της ροφεκοξίμης. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που δεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε πρέπει να αξιολογηθεί εάν οι εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας

είναι σταθερά μη φυσιολογικές. Εάν οι μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας επιμένουν (τρεις φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), η ροφεκοξίμη πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η ροφεκοξίμη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και πρέπει να χορηγείται μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

Τα δισκία < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ > περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε άτομα σταθεροποιημένα, σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ροφεκοξίμης 25mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 8 % αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης International Normalised Ration, (INR). Υπήρξαν αναφορές για αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που οδήγησε σε διακοπή της αγωγής με βαρφαρίνη και σε κάποιες περιπτώσεις υπέδειξε την αντιστροφή της αντιθρόμβωσης σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη σε κλινικές δόσεις ταυτόχρονα με βαρφαρίνη. Έχουν γίνει επίσης μεμονωμένες αναφορές αυξήσεων του INR σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη και την αντιπηκτική ουσία φλουινδιόνη. Για αυτόν το λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από το στόμα πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης, ιδιαίτερα τις πρώτες ημέρες έναρξης της θεραπείας ή αλλαγής της δόσης(βλέπε 4.4).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση ροφεκοξίμης 25 mg ημερησίως μαζί με έναν αναστολέα MEA (benazepril 10 mg έως 40 mg ημερησίως) για τέσσερις εβδομάδες, συνδέθηκε με μία μικρή εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος (κατά μέσον όρο αύξηση στη Μέση Αρτηριακή Πίεση 2.8 mm Hg) σε σύγκριση με τον αναστολέα MEA μόνο του. Ως προς τους άλλους παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την κυκλο-οξυγενάση, σε μερικούς ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η συγχορήγηση ενός αναστολέα MEA και της ροφεκοξίμης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν ασθενείς λαμβάνουν ροφεκοξίμη ταυτόχρονα με αναστολείς MEA.

Ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ είναι επίσης δυνατόν να μειώσει την αντιυπερτασική επίδραση των β-αναστολέων και των διουρητικών καθώς και των άλλων επιδράσεων των διουρητικών. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροφεκοξίμης και των β-αναστολέων ή των διουρητικών.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η χορήγηση ροφεκοξίμης 50 mg μία φορά ημερησίως δεν είχε κάποια επίδραση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση ροφεκοξίμης με υψηλότερες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ή άλλων ΜΣΑΦ πρέπει να αποφεύγεται.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροφεκοξίμης 25 mg με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος. (81 mg) οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ενδοσκοπικής εξέλκωσης ,σε σύγκριση με την χορήγηση μικρών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος μόνον.(βλέπε 5.1).

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus και ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η ροφεκοξίμη και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Φαρμακοκινητικές επιδράσεις

Η επίδραση της ροφεκοξίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Η συγκέντρωση του λιθίου στο πλάσμα θα μπορούσε να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ. Κατά την εμπειρία

μετά την κυκλοφορία της ροφεκοξίμπης στην αγορά, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στο πλάσμα των επιπέδων λιθίου.

Η χορήγηση < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 12.5, 25, και 50 mg, μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε καμιά σημαντική επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα όπως μετρήθηκε με την AUC (0-24 h), σε ασθενείς που λάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης των 7.5 έως 20 mg για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Όταν χορηγήθηκε ροφεκοξίμπη 75 mg (3 έως 6 φορές υψηλότερη από τις δόσεις που συνιστούνται στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας) μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν μεθοτρεξάτη 7.5 mg έως 15 mg/εβδομάδα, η συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα (AUC (0-24 h)) αυξήθηκε κατά 23 %. Όταν συγχωρηγούνται ροφεκοξίμπη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια αλληλεπίδραση με δακτυλίτιδα στις φαρμακοκινητικές μελέτες. Παρόλα αυτά ασθενείς με υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από διγοξίνη θα πρέπει να ελέγχονται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα η ροφεκοξίμπη και η διγοξίνη.

Στοιχεία *in vivo* σχετικά με την αλληλεπίδραση ροφεκοξίμπη/ βαρφαρίνης και ροφεκοξίμπη/ θεοφυλλίνης υποδεικνύουν ότι η ροφεκοξίμπη είναι δυνατόν να προκαλέσει μία μέτρια αναστολή του CYP1A2. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται ροφεκοξίμπη ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται πρωτίστως στο CYP1A2 (π.χ. τακρίνη, zileuton, ολανζαπίνη και κλοζαπίνη). Η ροφεκοξίμπη 12.5, 25 και 50 mg χορηγούμενο μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τις συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα (AUC_(0-∞)) κατά 38 έως 60 % σε υγιείς ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 300 mg. Θα πρέπει να γίνεται επαρκής παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα όταν γίνεται έναρξη ή κάποια τυχόν αλλαγή της αγωγής με ροφεκοξίμπη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεοφυλλίνη.

Το ενδεχόμενο η ροφεκοξίμπη να αναστέλλει ή να επάγει την ενεργότητα του CYP3A4 διερευνήθηκε σε μελέτες σε ανθρώπους όπου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία της *per os* χορήγησης μιδαζολάμης και η αναπνευστική δοκιμασία μετά από ενδοφλέβια χορήγησης ερυθρομυκίνης. Η ροφεκοξίμπη (25 mg ημερησίως για 12 ημέρες) είχε μία μέτρια επαγωγή του CYP3A4 στο μεταβολισμό της μιδαζολάμης, μειώνοντας την AUC της μιδαζολάμης κατά 30 %. Η μείωση αυτή πιθανότατα οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό πρώτης διόδου, μέσω επαγωγής της ενεργότητας του εντερικού CYP3A4 από τη ροφεκοξίμπη. Σε σύγκριση με το placebo, η ροφεκοξίμπη (75 mg ημερησίως για 14 ημέρες) δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στη απομεθυλίωση της ερυθρομυκίνης, ενδεικτικό ότι δεν υπάρχει επαγωγή της δραστηριότητας του ηπατικού CYP3A4.

Παρόλο που η ροφεκοξίμπη προκαλεί μία μέτρια επαγωγή στην ενεργότητα του εντερικού CYP3A4, η φαρμακοκινητική των ουσιών που πρωτίστως μεταβολίζονται από το CYP3A4 δεν αναμένεται να επηρεαστούν σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται υποστρώματα του CYP3A4 μαζί με ροφεκοξίμπη.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ροφεκοξίμπη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, ή των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών (ethinyl oestradiol/norethindrone 35/1).

Βάσει των *in vitro* μελετών, η ροφεκοξίμπη δεν αναμένεται να αναστέλλει τα κυτοχρώματα P450, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1, αν και δεν είναι υπάρχουν *in vivo* στοιχεία.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμπης

Η κύρια μεταβολική οδός της ροφεκοξίμπης είναι η μείωση στη σύνθεση *cis* – και *trans* – δίδρο ροφεκοξίμπη (ως υδροξυοξέα). Επί απουσίας ισχυρών επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 (CYP), ο μεταβολισμός μέσω του CYP δεν είναι η κυριώτερη μεταβολική οδός για η ροφεκοξίμπη.

Ωστόσο, η συγχωρήγηση της ροφεκοξίμπης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της ροφεκοξίμπης στο πλάσμα περίπου κατά 50 %. Ως

εκ τούτου, η χρήση της δόσης 25 mg ροφεκοξίμης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η ροφεκοξίμη συγχωρηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του ηπατικού μεταβολισμού.

Η χορήγηση κετοконаζόλης (ένας δραστικός επαγωγέας του CYP3A4) δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της ροφεκοξίμης στο πλάσμα. Η σιμετιδίνη ή τα αντιόξινα δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμης σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χορήγηση της ροφεκοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικής ουσίας που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την COX-2, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε 5.1).

Η χρήση της ροφεκοξίμης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης επειδή όπως με άλλα φαρμακευτικές ουσίες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου (βλέπε 4.3).

Η χρήση της ροφεκοξίμης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει μελετηθεί σε επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο τριμήνων της κύησης μόνο εάν τα δυνατά οφέλη για την ασθενή σταθμίζουν τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλέπε 5.3).

Μητέρες που θηλάζουν

Δεν είναι γνωστό εάν η ροφεκοξίμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ροφεκοξίμη εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ροφεκοξίμη δεν πρέπει να θηλάζουν (βλέπε 4.3 και 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία ενώ λαμβάνουν ροφεκοξίμη, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες, η ροφεκοξίμη αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε περίπου 11.800 άτομα

Περίπου 1200 ασθενείς έλαβαν ροφεκοξίμη σε κλινικές μελέτες για αναλγησία. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε συχνότητα μεγαλύτερη του 1% και μεγαλύτερη του placebo σε αυτές τις μελέτες για αναλγησία, όπου οι ασθενείς ελάμβαναν ροφεκοξίμη 50 mg ή 25 mg για 1 έως 5 ημέρες : ζάλη, διάρροια, εφίδρωση, δυσπενία.

Περίπου 9800 ασθενείς έλαβαν ροφεκοξίμη σε κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε αυτές τις μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ροφεκοξίμη 12,5 mg ή 25 mg για διάστημα έως 6 μηνών ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

(Πολύ Συχνές (>1/10) Συχνές (>1/100, <1/10), Όχι Συχνές (>1/1.000, <1/100), Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), Πολύ Σπάνιες (<1/10.000 συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Συχνές: μείωση του αιματοκρίτη

Όχι συχνές: μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση ερυθροκυττάρων, μείωση λευκοκυττάρων.

Πολύ Σπάνιες: απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, των αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:

Οχι συχνές: αύξηση βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Οχι συχνές: κατάθλιψη, μείωση της οξύνοιας.

Πολύ Σπάνιες: ανησυχία, σύγχυση, παραισθήσεις.

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Οχι συχνές: αϋπνία, υπνηλία, ίλιγγος.

Πολύ Σπάνιες: επιδείνωση της επιληψίας, παραισθησία, : ασηπτική μηνιγγίτιδα.

Διαταραχές οφθαλμών:

Πολύ Σπάνιες: θάμβος οράσεως

Διαταραχές των ότων και του λαβύρινθου:

Οχι συχνές: εμβοή.

Καρδιακές διαταραχές:

Σπάνιες: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Πολύ Σπάνιες: αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα.

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπέρταση.

Πολύ Σπάνιες: εγκεφαλικό επεισόδιο, κρίση υπέρτασης, αγγειίτιδα..

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:

Οχι συχνές: δύσπνοια

Πολύ Σπάνιες: βρογχόσπασμος.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνές: οπισθοστερνικός καύσος, δυσφορία από το επιγάστριο, διάρροια, ναυτία, δυσπενία.

Οχι συχνές: κοιλιακή διάταση, δυσκοιλιότητα, στοματικές εξελκώσεις, έμετος, συμπτώματα αερίων από το πεπτικό, παλινδρόμηση γαστρικού υγρού.

Σπάνιες: πεπτικά έλκη, διάτρηση και αιμορραγία του γαστρεντερικού (κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς), γαστρίτιδα.

Πολύ Σπάνιες: επιδείνωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, κολίτιδα, πανγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Συχνές: αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, αύξηση αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάμης.

Οχι συχνές: αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.

Πολύ Σπάνιες : ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ή χωρίς ίκτερο, ηπατική ανεπάρκεια.

(Βλέπε 4.4.).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: κνησμός, εξάνθημα.

Οχι συχνές: , ατοπική δερματίτιδα.

Πολύ Σπάνιες: αλωπεκία, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

, κνίδωση, ανεπιθύμητες ενέργειες δέρματος και βλεννογόνου και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών:

Οχι συχνές: μυϊκές συσπάσεις.

Διαταραχές νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος:

Οχι συχνές: αύξηση αζώτου ουρίας αίματος (BUN), αύξηση κρεατινίνης ορού, πρωτεϊνουρία.

Πολύ Σπάνιες: υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας που συνήθως είναι αντιστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε 4.4.) ,διάμεση νεφρίτιδα.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών:

Πολύ Σπάνιες: διαταραχές της εμμήνου ρύσης

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:

Συχνές: οίδημα/κατακράτηση υγρών.

Οχι συχνές: αδυναμία/κόπωση, πόνος στο στήθος.

Σε κλινικές μελέτες, το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο στους ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη για ένα έτος ή περισσότερο.

Εχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο , συσχετιζόμενο με τη χρήση άλλων ΜΣΑΦ και δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ροφεκοξίμη.

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, η χορήγηση εφ'άπαξ δόσης ροφεκοξίμη έως 1000 mg και πολλαπλών δόσεων έως 250 mg/ημέρα για 14 ημέρες, δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική τοξικότητα.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοσθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από το γαστρεντερικό, κλινική παρακολούθηση και έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας, εάν απαιτείται.

Η ροφεκοξίμη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλυση και δεν είναι γνωστό εάν η ροφεκοξίμη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, κοζίμπες.

ATC κώδικας: MO1 AH02

Η ροφεκοξίμη είναι ένας εκλεκτικός από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης – 2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού.

Η COX-2 επίσης συμμετέχει στην ωορρηξία, την εμφύτευση , σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους Η COX-2 έχει εντοπισθεί σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, δεν έχει όμως αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολείς COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Δεν έχει αποδειχθεί στατιστικώς σημαντική αναστολή της COX-1 στον άνθρωπο με οποιαδήποτε δόση ροφεκοξίμπης. Με βάση *in vitro* στοιχεία, είναι δυνατόν να συμβεί αναστολή της COX-1 κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης ροφεκοξίμπης >250 mg ημερησίως.

Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του ροφεκοξίμπης κατεδείχθησαν σε πρότυπα πειραματόζωων τα οποία χρησιμοποιούνται και για την αξιολόγηση ΜΣΑΦ.

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, σε σύγκριση με το placebo, η ροφεκοξίμπη είχε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 σε ποσοστό περίπου 70 % σε ημερήσιες δόσεις 12.5 mg και 25 mg ενώ η ροφεκοξίμπη σε ημερήσιες δόσεις 375 mg και εφάπαξ δόση 1.000 mg ανέστειλε την COX-2 σε ποσοστό περίπου 95 %. Δεν υπήρξε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-1 σε σύγκριση με το placebo. Η ροφεκοξίμπη δεν ανέστειλε τη σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε καμμία επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Κατά τη διάρκεια μεγάλης κλινικής μελέτης (περίπου 8000 ασθενών) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έγινε σύγκριση της μακράς διάρκειας ασφάλειας του ροφεκοξίμπης 50 mg ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση για χρόνια χρήση) και της ναπροξένης 500 mg δύο φορές ημερησίως. Το ποσοστό των σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που ελάμβαναν ναπροξένη από ότι σε αυτούς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη : 0.7 επεισόδια για κάθε 100 έτη ασθενών σε σύγκριση με 1.67 επεισόδια για κάθε 100 έτη ασθενών. Η διαφορά της αντιαιμοπεταλιακής δράσης μεταξύ κάποιων ΜΣΑΦ, αναστολέων της COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε 4.4). Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν τον σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επιδρούν στο θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Η κλινική συσχέτιση αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε κλινικές μελέτες, η ροφεκοξίμπη ανακούφισε τον πόνο σε μοντέλα οξέος άλγους, στο μετεγχειρητικό οδοντικό άλγος, μετεγχειρητικό ορθοπεδικό άλγος και πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η ανακούφιση του πόνου με την εφάπαξ δόση των 50 mg rofecoxib εμφανίστηκε μέσα σε 45 λεπτά και διήρκεσε για 24 ώρες μετά την δόση. Σε κλινικές μελέτες πολλαπλών δόσεων, διάρκειας μέχρι 5 ημερών, για το μετεγχειρητικό ορθοπεδικό άλγος και το άλγος από πρωτοπαθή δυσμηνόρροια, μετά από αρχική δόση 50 mg, 25 έως 50 mg ροφεκοξίμπης ημερησίως ήταν αποτελεσματικά στην ανακούφιση του πόνου. Στη μελέτη μετεγχειρητικού ορθοπεδικού άλγους, που αξιολόγησε μέτριο ως σοβαρό άλγος μετά από μείζονα ορθοπεδική επέμβαση (π.χ. ολική αντικατάσταση του γονάτου ή αντικατάσταση του ισχίου) και συμπεριέλαβε συνολικά 218 ασθενείς, από τους οποίους 20 % είχε σοβαρό άλγος πριν την χορήγηση, η χορήγηση της ροφεκοξίμπης μείωσε σημαντικά την λήψη ναρκωτικών ουσιών σε σύγκριση με το placebo. Η ροφεκοξίμπη δε μελετήθηκε σε ένα μοντέλο μόνον σπλαχμικού άλγους ή σε μείζονα κοιλιακή ή θωρακική επέμβαση.

Σε μία προκαθορισμένη συνδυασμένη ανάλυση δύο ενδοσκοπικών μελετών διάρκειας 24 εβδομάδων, σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), τα ποσοστά των ασθενών με ενδοσκοπικώς εντοπισμένες γαστροδωδεκαδακτυλικές εξελκώσεις ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του placebo και της ροφεκοξίμπης 25 mg και 50 mg ημερησίως στις 12 εβδομάδες. Σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες, το συνολικό ποσοστό των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών πέραν των 12 και 24 εβδομάδων ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ιβουπροφαίνη 2400 mg ημερησίως.

Σε μία επιπρόσθετη ενδοσκοπική μελέτη διάρκειας 12-εβδομάδων σε ασθενείς με ΟΑ, η αθροιστική συχνότητα γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών που εντοπίστηκαν ενδοσκοπικά ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος 81 mg και

ροφεκοξίμπη 25 mg ημερησίως από ότι σε ασθενείς που έλαβαν μικρή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. 81mg μόνον, και παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν ιβουπροφαίνη 2400 mg ημερησίως μόνον. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η ομάδα που έλαβε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξύ και ροφεκοξίμπη παρουσίασε διπλάσια αύξηση στη συχνότητα ενδοσκοπικών ελκών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μικρή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ιβουπροφαίνη δεν έχουν μελετηθεί.

Σε μία προκαθορισμένη, συνδυασμένη ανάλυση οκτώ κλινικών μελετών, η αθροιστική επίπτωση των επιβεβαιωμένων, διατρήσεων ελκών και αιμορραγιών του ανώτερου γαστρεντερικού σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ροφεκοξίμπη ήταν σημαντικά χαμηλότερο από τη συνδυασμένη αθροιστική επίπτωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν τα προς σύγκριση ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη 50 mg τρεις φορές ημερησίως, ιβουπροφαίνη 800 mg τρεις φορές ημερησίως και ναμπουμετόνη 1500 mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα αυτά πρωταρχικά επηρεάστηκαν από την προηγούμενη χορήγηση ιβουπροφαίνης 800 mg τρεις φορές ημερησίως. Στη δοσολογία των 50 mg η συχνότητα των ΔΕΑ ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των 25 mg, ωστόσο παρέμεινε μικρότερη από ότι ο κίνδυνος με συνδυασμένα στοιχεία από ΜΣΑΦ, που χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς που διέκοψαν το φάρμακο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σε διάστημα πάνω από 12 μήνες, ήταν λιγότεροι στην ομάδα του ροφεκοξίμπη. Τα ποσοστά εμφάνισης προκαθορισμένων ομάδων ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, ήταν μικρότερα με ροφεκοξίμπη για διάστημα χορήγησης μεγαλύτερο από 12 μήνες. Η διαφορά αυτή ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών.

Παρόμοια μείωση στην εμφάνιση των διατρήσεων, ελκών και αιμορραγιών (ΔΕΑ) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μεγάλης κλινική μελέτης (περίπου 8000 ασθενών) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ακετυλοσαλικυλικό οξύ για καρδιαγγειακή προφύλαξη, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η χορήγηση ροφεκοξίμπης 50 mg μια φορά ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση για χρόνια χρήση) σε σύγκριση με την ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως, συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στα ποσοστά γαστρεντερικών συμβαμάτων : Διατρήσεις, Ελκη, Αιμορραγίες /ΔΕΑ (2.08 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 4.49 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών), διατρήσεις, Ελκη, Αιμορραγίες /ΔΕΑ με επιπλοκές (0.59 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 1.37 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών) και αιμορραγίες ανώτερου ή κατώτερου γαστρεντερικού (1.15 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 3.04 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ροφεκοξίμπη μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται καλά στις συνιστώμενες δόσεις των 25 mg και 50 mg. Η μέση τιμή της βιοδιαθεσιμότητας μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 93 %. Μετά από δόση 25 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική C_{max} =0,305 mcg/ml) παρατηρήθηκε σε δύο έως τέσσερις ώρες περίπου (T_{max}) μετά τη χορήγηση σε νήστες ενήλικες. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{24hr}) ήταν 3,87 mcg•hr/ml.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμπης.

Κατανομή

Η ροφεκοξίμπη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 85 % περίπου σε συγκεντρώσεις 0,05 mcg/ml έως 25 mcg /ml. Ο όγκος κατανομής (V_{dss}) στον άνθρωπο είναι 100 λίτρα περίπου (περίπου 1,55 L/kg).

Η ροφεκοξίμπη διαπερνά τον πλακούντα στους αρουραίους και τα κουνέλια και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους αρουραίους.

Μεταβολισμός

Η ροφεκοξίμπη μεταβολίζεται εκτεταμένα με περίπου 1 % της δόσης να ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η ηπατική μείωση στη σύνθεση cis – και trans –

δίδρο ροφεκοζίμπη (ως υδροξυοξέα) και όχι η οξειδωση μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P 450 (CYP).

Στον άνθρωπο έχουν εντοπισθεί έξι μεταβολίτες. Οι κύριοι μεταβολίτες ήταν cis- και trans – δίδρο ροφεκοζίμπη (ως υδροξυοξέα), οι οποίοι αποτελούν το 56 % της ραδιενέργειας που ανακτάται στα ούρα και ο μεταβολίτης 5-υδρόξυ γλυκουρονίδιο ο οποίος είναι υπεύθυνος για ένα επιπλέον 9 % της ραδιενέργειας που ανακτάται στα ούρα. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν είχαν καμμία δραστηριότητα ως αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης ή είχαν μόνο ασθενή δράση ως αναστολείς της COX-2.

Απομάκρυνση

Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοσημασμένης δόσης ροφεκοζίμπη 125 mg σε υγιή άτομα, 72 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 14 % στα κόπρανα.

Η απομάκρυνση της ροφεκοζίμπης επισυμβαίνει αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού του, ακολουθούμενη από νεφρική απέκκριση. Οι συγκεντρώσεις του ροφεκοζίμπη σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός τεσσάρων ημερών, με εφάπαξ ημερήσια χορήγηση 25 mg, με ρυθμό συσσώρευσης περίπου 1.7 που αντιστοιχεί σε συνολικό χρόνο ημίσειας ζωής 17 ώρες περίπου. Η κάθαρση στο πλάσμα υπολογίζεται ότι είναι περίπου 120 ml/min για μία δόση 25 mg.

Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεότερους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση είναι περίπου 30 % μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους (βλέπε 4.2).

Γένος: Η φαρμακοκινητική της ροφεκοζίμπης είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Οι κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) στους οποίους χορηγήθηκε εφ'άπαξ δόση 25 mg είχαν μέση AUC παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) είχαν περίπου 69 % υψηλότερη μέση AUC από εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Δεν υπάρχουν κλινικά ή στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh >9 (βλέπε 4.3).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική εφ'άπαξ δόσης 50 mg ροφεκοζίμπη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υφίστανται αιμοδιάλυση, δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε υγιή άτομα. Η συμβολή της αιμοδιάλυσης στην απομάκρυνση (κάθαρση διάλυσης περίπου 40 ml/min) ήταν αμελητέα (βλέπε 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς: Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της ροφεκοζίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ροφεκοζίμπη δεν είναι γονοτοξική, μεταλλαξιογόνα ή καρκινογόνα.

Σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, η ροφεκοζίμπη προκάλεσε εντερικά έλκη σε δόσεις παρόμοιες και ελάχιστα υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο, με βάση τη συστηματική έκθεση. Σε έκθεση αρκετές φορές πάνω από τη θεραπευτική δοσολογία στον άνθρωπο επήχθη στον αρουραίο νεφρική σωληναριακή βασηοφιλία και σε υψηλότερη έκθεση, νέκρωση των νεφρικών θηλών. Σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα, εμφανίστηκαν νεφρικές και γαστρεντερικές ανωμαλίες επίσης σε σκύλο.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έδειξαν ότι η ροφεκοζίμπη (σε δόσεις <1 φορά τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία στον άνθρωπο) μείωσε τη γονιμότητα και την εμβryo/εμβρυϊκή επιβίωση στον αρουραίο. Παρατηρήθηκε επίσης μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία μείωση στη διάμετρο

του αρτηριακού πόρου, ένα εύρημα γνωστό ότι συνδέεται με τα ΜΣΑΦ. Μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια δεν έχουν δώσει ενδείξεις για διαταραχές στην ανάπτυξη σε δόσεις έως και 50 mg/kg/ημέρα (στους αρουραίους αυτό αντιπροσωπεύει δοσολογία περίπου 10 φορές πάνω από τη συνιστώμενη δοσολογία στον άνθρωπο βάσει της συστηματικής έκθεσης). (βλέπε 4.3 και 4.6). Ωστόσο στα κουνέλια δεν έχει προσδιορισθεί το μεταβολικό προφίλ και έτσι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η κλινική συνάφεια του μοντέλου αυτού.

Στοιχεία από μία διασταυρούμενη μελέτη έδειξαν τοξικότητα στα μικρά των σκύλων, πιθανότατα, εξ' αιτίας έκθεσης μέσω του γάλακτος από μητέρες που ελάμβαναν αγωγή (βλέπε 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate και yellow ferric oxide (E172) και red ferric oxide(E172) (μόνο για την περιεκτικότητα 50 mg).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανή blisters PVC/αλουμινίου σε συσκευασίες που περιέχουν 2 (μόνο για την περιεκτικότητα 50mg), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20, ή 30 δισκία.

Αδιαφανή blisters PVC/αλουμινίου σε συσκευασίες (unit doses) των 50 ή 500 δισκίων.

Λευκά,στρογγυλά, φιαλίδια HDPE με λευκό,από προπυλένιο πώμα, μη ασφαλές για τα παιδιά, που περιέχουν 100 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης /και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEΞ A.E
Οδός Τατοΐου,
Ταχ.Θυρ. 52894,
146 10 Νέα Ερυθραία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
20 Ιουλίου 2001

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>12.5 mg Tablets

< ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>25 mg Tablets

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 12.5 ή 25 mg ροφεκοξίμης.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

12.5 mg

:Δισκία χρώματος κρέμ/υπόλευκα, στρογγυλά, κοίλα στη μία πλευρά με σημειωμένο “MSD 74” και < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>στην άλλη.

25 mg

:Δισκία χρώματος κίτρινου, στρογγυλά, με σημειωμένο στη μία πλευρά “MSD 110” και < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ανακουφιστική αγωγή έναντι των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> χορηγείται από το στόμα.

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ροφεκοξίμης

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη αρχική δόση για τους ενήλικες είναι 12.5 mg άπαξ ημερησίως Σε μερικούς ασθενείς, με ανεπαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα, αύξηση της δοσολογίας έως 25 mg ημερησίως μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg.

Για τη δόση των 12.5 mg άπαξ ημερησίως, υπάρχει επίσης διαθέσιμο δισκίο των 12.5 mg.

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα με την δόση των 50 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με τα 25 mg άπαξ ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 25 mg.

Για τη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως, υπάρχει επίσης διαθέσιμο δισκίο των 25 mg.

Ηλικιωμένοι: Στους ηλικιωμένους (>65 ετών), πρέπει αρχικά να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση (12.5 mg την ημέρα). Αύξηση της ημερήσιας δοσολογίας από 12.5 mg σε 25 mg στους ηλικιωμένους, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια βαθμολογία Child-Pugh 7-9 ή αλβουμίνη ορού 25-35 g/L)η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση των 12,5 mg ημερησίως δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη ειδικά στους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να δίνεται προσοχή (βλέπε 4.4 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) και κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min (βλέπε 4.4 και 5.2) Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min.

Παιδιατρική χρήση: Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η ροφεκοξίμη αντενδείκνυται σε:

Ιστορικό υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. 6.1).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό

--Ασθενείς που έχουν, παρουσιάζει βρογχοσπασμό, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα ή κνίδωση ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (της κυκλοοξυγενάσης-2).

Τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και κατά τη γαλουχία (βλέπε 4.6 και 5.3).

--ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 10)

--ασθενείς με προσδιορισθείσα τιμή κάθαρσης κρεατινίνης <30 ml/min

Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.(NYHA III IV).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω της πιθανότητας αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερες δόσεις της ροφεκοξίμης, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, , οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές(βλέπε.4.2).

Έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροφεκοξίμη επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες(ΔΕΑ), μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερικές επιπλοκές με ΜΣΑΦ: ηλικιωμένοι, ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο άλλο ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ ταυτόχρονα, ή ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού για την ροφεκοξίμη , άλλους αναστολείς κοξιμπών COX-2 και ΜΣΑΦ, όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν μπορεί να υποκαταστήσουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης δράσης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η ροφεκοξίμη δεν αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, δεν θα πρέπει να διακόπτονται οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και εάν ενδείκνυται θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με κίνδυνο ή ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμική καρδιακή νόσος, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης μοσχεύματος ή επέμβαση περιφερικών αγγείων). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση 25 mg ροφεκοξίμης με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg) οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ενδοσκοπικής εξέλκωσης σε σύγκριση με την χορήγηση χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος μόνον (βλέπε 4.5 και 5.1).

Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των COX-2 εκλεκτικών αναστολέων που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ροφεκοξίμη εάν αποδεικνύεται επιδείνωση της κατάστασης με ειδικά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών.

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για αυτόν το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση του ροφεκοξίμης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβαρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβαρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η έναρξη της θεραπείας με ροφεκοξίμη σε ασθενείς με σημαντική αφυδάτωση θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται ενυδάτωση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με ροφεκοξίμη.

Εχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη. Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες και παρατηρούνται σε αυξημένη συχνότητα κατά τη χρόνια χρήση του ροφεκοξίμης και σε υψηλότερες θεραπευτικές δόσεις. Τα ποσοστά υπέρτασης που αναφέρθηκαν με η ροφεκοξίμη ήταν παρόμοια ή κατά περίπτωση ελαφρώς μεγαλύτερα από αυτά που αναφέρθηκαν με κάποια άλλα ΜΣΑΦ σε συγκρίσιμες δόσεις. Επειδή η θεραπεία με ροφεκοξίμη είναι δυνατόν να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει το ροφεκοξίμη να χορηγείται αρχικά στην χαμηλότερη συνιστώμενη δόση. (βλέπε 4.5.)

Θα πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ροφεκοξίμη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία.

Εχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ροφεκοξίμης κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. 4.8) Εχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ροφεκοξίμη (βλ. 4.8). Η ροφεκοξίμη πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία υπερευαισθησίας.

Η ροφεκοξίμη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα σημεία της φλεγμονής.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται ροφεκοξίμη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλέπε. 4.5).

Η χορήγηση της ροφεκοξίμης, όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι

αναστέλλει την σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε.4.6, 5.1 και 5.3).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών ALT και/ή AST (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί σε περίπου 1 % των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της ροφεκοξίμης.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που δεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε πρέπει να αξιολογηθεί εάν οι εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας είναι σταθερά μη φυσιολογικές. Εάν οι μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας επιμένουν (τρεις φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), το ροφεκοξίμη πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η ροφεκοξίμη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και πρέπει να χορηγείται μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

Τα δισκία < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσανορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε άτομα σταθεροποιημένα, σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ροφεκοξίμης 25mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 8 % αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης (International Normalised Ration, INR). Υπήρξαν αναφορές για αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που οδήγησε σε διακοπή της αγωγής με βαρφαρίνη και σε κάποιες περιπτώσεις υπέδειξε την αντιστροφή της αντιθρόμβωσης σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη σε κλινικές δόσεις ταυτόχρονα με βαρφαρίνη. Έχουν γίνει επίσης μεμονωμένες αναφορές αυξήσεων του INR σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη και την αντιπηκτική ουσία φλουινδιόνη. Για αυτόν το λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από το στόμα πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης, ιδιαίτερα τις πρώτες ημέρες έναρξης της θεραπείας ή αλλαγής της δόσης(βλέπε 4.4).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση ροφεκοξίμης 25 mg ημερησίως μαζί με έναν αναστολέα MEA (benazepril 10 mg έως 40 mg ημερησίως) για τέσσερις εβδομάδες, συνδέθηκε με μία μικρή εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος (κατά μέσον όρο αύξηση στη Μέση Αρτηριακή Πίεση 2.8 mm Hg) σε σύγκριση με τον αναστολέα MEA μόνο του. Ως προς τους άλλους παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την κυκλο-οξυγενάση, σε μερικούς ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η συγχορήγηση ενός αναστολέα MEA και του ροφεκοξίμης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν ασθενείς λαμβάνουν ροφεκοξίμη ταυτόχρονα με αναστολείς MEA.

Ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ είναι επίσης δυνατόν να μειώσει την αντιυπερτασική επίδραση των β-αναστολέων και των διουρητικών καθώς και των άλλων επιδράσεων των διουρητικών. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ροφεκοξίμης και των β-αναστολέων ή των διουρητικών.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η χορήγηση ροφεκοξίμης 50 mg μία φορά ημερησίως δεν είχε κάποια επίδραση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση ροφεκοξίμης με υψηλότερες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ή άλλων ΜΣΑΦ πρέπει να αποφεύγεται.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροφεκοξίμης 25 mg με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος. (81 mg) οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ενδοσκοπικής εξέλκωσης, σε σύγκριση με την χορήγηση μικρών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος μόνον. (βλέπε 5.1).

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus και ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η ροφεκοξίμη και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Φαρμακοκινητικές επιδράσεις

Η επίδραση της ροφεκοξίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Η συγκέντρωση του λιθίου στο πλάσμα θα μπορούσε να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του ροφεκοξίμη στην αγορά, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στο πλάσμα των επιπέδων λιθίου.

Η χορήγηση < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 12.5, 25, και 50 mg, μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε καμιά σημαντική επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα όπως μετρήθηκε με την AUC (0-24 h), σε ασθενείς που ελάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης των 7.5 έως 20 mg για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Όταν χορηγήθηκε ροφεκοξίμη 75 mg (3 έως 6 φορές υψηλότερη από τις δόσεις που συνιστούνται στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας) μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες σε ασθενείς με ΡΑ που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη 7.5 mg έως 15 mg/εβδομάδα, η συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα (AUC (0-24 h)) αυξήθηκε κατά 23 %. Όταν συγχωρηγούνται ροφεκοξίμη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια αλληλεπίδραση με δακτυλίτιδα στις φαρμακοκινητικές μελέτες. Παρόλα αυτά ασθενείς με υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από διγοξίνη θα πρέπει να ελέγχονται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα η ροφεκοξίμη και η διγοξίνη.

Στοιχεία *in vivo* σχετικά με την αλληλεπίδραση ροφεκοξίμη/βαρφαρίνης και ροφεκοξίμη/βαρφαρίνης υποδεικνύουν ότι η ροφεκοξίμη είναι δυνατόν να προκαλέσει μία μέτρια αναστολή του CYP1A2. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται ροφεκοξίμη ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται πρωτίστως στο CYP1A2 (π.χ. τακρίνη, zileuton, ολανζαπίνη και κλοζαπίνη). Η ροφεκοξίμη 12.5, 25 και 50 mg χορηγούμενο μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τις συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα (AUC_(0-∞)) κατά 38 έως 60 % σε υγιείς ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 300 mg. Θα πρέπει να γίνεται επαρκής παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα όταν γίνεται έναρξη ή κάποια τυχόν αλλαγή της αγωγής με ροφεκοξίμη.

Το ενδεχόμενο η ροφεκοξίμη να αναστέλλει ή να επάγει την ενεργότητα του CYP3A4 διερευνήθηκε σε μελέτες σε ανθρώπους όπου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία της *per os* χορήγησης μιδαζολάμης και η αναπνευστική δοκιμασία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης. Η ροφεκοξίμη (25 mg ημερησίως για 12 ημέρες) είχε μία μέτρια επαγωγή του CYP3A4 στο μεταβολισμό της μιδαζολάμης, μειώνοντας την AUC της μιδαζολάμης κατά 30 %. Η μείωση αυτή πιθανότατα οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό πρώτης διόδου, μέσω επαγωγής της ενεργότητας του εντερικού CYP3A4 από η ροφεκοξίμη. Σε σύγκριση με το placebo, η ροφεκοξίμη (75 mg ημερησίως για 14 ημέρες) δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στη απομεθυλίωση της ερυθρομυκίνης, ενδεικτικό ότι δεν υπάρχει επαγωγή της δραστηριότητας του ηπατικού CYP3A4.

Παρόλο που η ροφεκοξίμη προκαλεί μία μέτρια επαγωγή στην ενεργότητα του εντερικού CYP3A4, η φαρμακοκινητική των ουσιών που πρωτίστως μεταβολίζονται από το CYP3A4 δεν αναμένεται να επηρεαστούν σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται υποστρώματα του CYP3A4 μαζί με ροφεκοξίμη.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ροφεκοξίμη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, ή των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών (ethinyl oestradiol/norethindrone 35/1).

Βάσει των *in vitro* μελετών, η ροφεκοξίμη δεν αναμένεται να αναστέλλει τα κυτοχρώματα P450, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1, αν και δεν είναι υπάρχουν *in vivo* στοιχεία.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμης

Η κύρια μεταβολική οδός της ροφεκοξίμης είναι η μείωση στη σύνθεση *cis* – και *trans* – δίδρο ροφεκοξίμης (ως υδροξυοξέα). Επί απουσίας ισχυρών επαγωγών του κυτοχρώματος P450 (CYP), ο μεταβολισμός μέσω του CYP δεν είναι η κυριώτερη μεταβολική οδός για τη ροφεκοξίμη.

Ωστόσο, η συγχορήγηση του ροφεκοξίμης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων του ροφεκοξίμης στο πλάσμα περίπου κατά 50 %. Ως εκ τούτου, η χρήση της δόσης 25 mg ροφεκοξίμης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η ροφεκοξίμη συγχορηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του ηπατικού μεταβολισμού.

Η χορήγηση κετοконаζόλης (έναν δραστικός επαγωγέας του CYP3A4) δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις του ροφεκοξίμης στο πλάσμα. Η σιμετιδίνη ή τα αντιόξινα δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ροφεκοξίμης σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χορήγηση της ροφεκοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικής ουσίας που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την COX-2, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε 5.1).

Η χρήση του ροφεκοξίμης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης επειδή όπως με άλλα φαρμακευτικές ουσίες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου (βλέπε 4.3).

Η χρήση του ροφεκοξίμης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει μελετηθεί σε επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο τριμήνων της κύησης μόνο εάν τα δυνατά οφέλη για την ασθενή σταθμίζουν τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλέπε 5.3).

Μητέρες που θηλάζουν

Δεν είναι γνωστό εάν η ροφεκοξίμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ροφεκοξίμη εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ροφεκοξίμη δεν πρέπει να θηλάζουν (βλέπε 4.3 και 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία ενώ λαμβάνουν ροφεκοξίμη, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες, η ροφεκοξίμη αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε περίπου 11.600 άτομα συμπεριλαμβανομένων περίπου 1000 ασθενών που ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ροφεκοξίμη 12,5 mg ή 25 mg για διάστημα έως 6 μηνών ή μετά την εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

(Πολύ Συχνές (>1/10) Συχνές (>1/100, <1/10) , Όχι Συχνές (>1/1.000, <1/100), Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), Πολύ Σπάνιες (<1/10.000 συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Συχνές: μείωση του αιματοκρίτη

Οχι συχνές: μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση ερυθροκυττάρων, μείωση λευκοκυττάρων.

Πολύ Σπάνιες: απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, των αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:

Οχι συχνές: αύξηση βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Οχι συχνές: κατάθλιψη, μείωση της οξύνοιας.

Πολύ Σπάνιες: ανησυχία, σύγχυση, παραισθήσεις.

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Οχι συχνές: αϋπνία, υπνηλία, ίλιγγος.

Πολύ Σπάνιες: επιδείνωση της επιληψίας, παραισθησία, : ασηπτική μηνιγγίτιδα.

Διαταραχές οφθαλμών:

Πολύ Σπάνιες: θάμβος οράσεως

Διαταραχές των ότων και του λαβύρινθου:

Οχι συχνές: εμβοή.

Καρδιακές διαταραχές:

Σπάνιες: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Πολύ Σπάνιες: αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα.

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπέρταση.

Πολύ Σπάνιες: εγκεφαλικό επεισόδιο, κρίση υπέρτασης, αγγειίτιδα..

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:

Οχι συχνές: δύσπνοια

Πολύ Σπάνιες: βρογχόσπασμος.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνές: οπισθοστερνικός καύσος, δυσφορία από το επιγάστριο, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία.

Οχι συχνές: κοιλιακή διάταση, δυσκοιλιότητα, στοματικές εξελκώσεις, έμετος, συμπτώματα αερίων από το πεπτικό, παλινδρόμηση γαστρικού υγρού.

Σπάνιες: πεπτικά έλκη, διάτρηση και αιμορραγία του γαστρεντερικού (κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς), γαστρίτιδα.

Πολύ Σπάνιες: επιδείνωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, ,κολίτιδα, πανγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Συχνές: αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, αύξηση αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάμης.

Οχι συχνές: αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.

Πολύ Σπάνιες: ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ή χωρίς ίκτερο, ηπατική ανεπάρκεια.

(Βλέπε 4.4.).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: κνησμός, εξάνθημα.

Οχι συχνές: , ατοπική δερματίτιδα.

Πολύ Σπάνιες: αλωπεκία, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

,κνίδωση, ανεπιθύμητες ενέργειες δέρματος και βλεννογόνου και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών:

Οχι συχνές: μυϊκές συσπάσεις.

Διαταραχές νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος:

Οχι συχνές: αύξηση αζώτου ουρίας αίματος (BUN), αύξηση κρεατινίνης ορού, πρωτεϊνουρία.

Πολύ Σπάνιες: υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας που συνήθως είναι αντιστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε 4.4.) ,διάμεση νεφρίτιδα.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών:

Πολύ Σπάνιες: διαταραχές της εμμήνου ρύσης

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:

Συχνές: οίδημα/κατακράτηση υγρών.

Οχι συχνές: αδυναμία/κόπωση, πόνος στο στήθος.

Σε κλινικές μελέτες, το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο στους ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη για ένα έτος ή περισσότερο.

Εχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο , συσχετιζόμενο με τη χρήση άλλων ΜΣΑΦ και δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ροφεκοξίμη.

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, η χορήγηση εφ' άπαξ δόσης ροφεκοξίμη έως 1000 mg και πολλαπλών δόσεων έως 250 mg/ημέρα για 14 ημέρες, δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική τοξικότητα.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοσθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από το γαστρεντερικό, κλινική παρακολούθηση και έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας, εάν απαιτείται.

Η ροφεκοξίμη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλυση και δεν είναι γνωστό εάν η ροφεκοξίμη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, κοζίμπες.

ATC κώδικας: M01 AH02

Το ροφεκοξίμη είναι ένας εκλεκτικός από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης – 2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού.

Η COX-2 επίσης συμμετέχει στην ωορρηξία, την εμφύτευση , σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, στη

ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους Η COX-2 έχει εντοπισθεί σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, δεν έχει αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Δεν έχει αποδειχθεί στατιστικώς σημαντική αναστολή της COX-1 στον άνθρωπο με οποιαδήποτε δόση ροφεκοξίμπης. Με βάση *in vitro* στοιχεία, είναι δυνατόν να συμβεί αναστολή της COX-1 κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης ροφεκοξίμπης >250 mg ημερησίως.

Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του ροφεκοξίμπης καταδείχθηκαν σε πρότυπα πειραματόζων τα οποία χρησιμοποιούνται και για την αξιολόγηση ΜΣΑΦ.

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, σε σύγκριση με το placebo, η ροφεκοξίμπη είχε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 σε ποσοστό περίπου 70 % σε ημερήσιες δόσεις 12.5 mg και 25 mg ενώ η ροφεκοξίμπη σε ημερήσιες δόσεις 375 mg και εφάπαξ δόση 1.000 mg ανέστειλε την COX-2 σε ποσοστό περίπου 95 %. Δεν υπήρξε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-1 σε σύγκριση με το placebo. Η ροφεκοξίμπη δεν ανέστειλε τη σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε καμμία επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Κατά τη διάρκεια μεγάλης κλινικής μελέτης (περίπου 8000 ασθενών) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έγινε σύγκριση της μακράς διάρκειας ασφάλειας του ροφεκοξίμπης 50 mg ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) και της ναπροξένης 500 mg δύο φορές ημερησίως. Το ποσοστό των σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που ελάμβαναν ναπροξένη από ότι σε αυτούς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη : 0.7 επεισόδια για κάθε 100 έτη ασθενών σε σύγκριση με 1.67 επεισόδια για κάθε 100 έτη ασθενών. Η διαφορά της αντιαιμοπεταλιακής δράσης μεταξύ κάποιων ΜΣΑΦ, αναστολέων της COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων(βλέπε 4.4).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν τον σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επιδρούν στο θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Η κλινική συσχέτιση αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ροφεκοξίμπη μελετήθηκε ως προς τη συμπτωματική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ). Οι πρωταρχικές εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας έγιναν μόνο είτε στις αρθρώσεις του ισχίου είτε του γόνατος, ωστόσο από τον πληθυσμό που μελετήθηκε, 33 % των ασθενών εμφάνιζαν ταυτόχρονα ΟΑ των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, 21 % των ασθενών ΟΑ στον αντίχειρα και 35 % ΟΑ της σπονδυλικής στήλης. Μετά από μία εβδομάδα θεραπείας (το πρώτο χρονικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας), η ροφεκοξίμπη επέδειξε σημαντική μείωση του πόνου στους ασθενείς με ΟΑ. Δεν αξιολογήθηκαν χρονικά σημεία προωμότερα της μίας εβδομάδας. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το T_{max} της ροφεκοξίμπης (δύο έως τέσσερις ώρες) όταν χρειάζεται άμεση έναρξη της δράσης.

Η ροφεκοξίμπη 25 mg μελετήθηκε ως προς τη συμπτωματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση της ροφεκοξίμπης 25 mg μια φορά ημερησίως είχε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις απόκρισης που σχετίζονται με την ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων των εκτιμήσεων του πόνου και της λειτουργικότητας. Τα ευεργετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν περισσότερο κατά την περιοδωτή 12 -εβδομάδων ελεγχόμενων με placebo. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση των 50 mg μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με τη δόση των 25 mg μια φορά ημερησίως.

Σε μία προκαθορισμένη συνδυασμένη ανάλυση δύο ενδοσκοπικών μελετών διάρκειας 24 εβδομάδων, σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), τα ποσοστά των ασθενών με ενδοσκοπικώς εντοπισμένες γαστροδωδεκαδακτυλικές εξελκώσεις ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του placebo και του ροφεκοξίμπης 25 mg και 50 mg ημερησίως στις 12 εβδομάδες. Σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες, το συνολικό ποσοστό των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών πέραν των 12 και 24 εβδομάδων ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ιβουπροφαίνη 2400 mg ημερησίως. Σε μία επιπρόσθετη ενδοσκοπική μελέτη

διάρκειας 12-εβδομάδων σε ασθενείς με ΟΑ, η αθροιστική συχνότητα γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών που εντοπίστηκαν ενδοσκοπικά ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος 81 mg και ροφεκοζίμπη 25 mg ημερησίως από ότι σε ασθενείς που έλαβαν μικρή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. 81mg μόνον, και παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν ιβουπροφαίνη 2400 mg ημερησίως μόνον. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η ομάδα που έλαβε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ροφεκοζίμπη παρουσίασε διπλάσια αύξηση στη συχνότητα ενδοσκοπικών ελκών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μικρή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ιβουπροφαίνη δεν έχουν μελετηθεί.

Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo ή δραστική ουσία, ενδοσκοπική μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, η συνολική εμφάνιση γαστροδωδεκαδακτυλικών εξελκώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοζίμπη 50 mg μια φορά ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε μία προκαθορισμένη, συνδυασμένη ανάλυση οκτώ κλινικών μελετών, η αθροιστική επίπτωση των επιβεβαιωμένων, διατρήσεων ελκών και αιμορραγιών του ανώτερου γαστρεντερικού σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ροφεκοζίμπη ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τη συνδυασμένη αθροιστική επίπτωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν τα προς σύγκριση ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη 50 mg τρεις φορές ημερησίως, ιβουπροφαίνη 800 mg τρεις φορές ημερησίως και ναμπουμετόνη 1500 mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα αυτά πρωταρχικά επηρεάστηκαν από την προηγούμενη χορήγηση ιβουπροφαίνης 800 mg τρεις φορές ημερησίως. Στη δοσολογία των 50 mg η συχνότητα των ΔΕΑ ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των 25 mg, ωστόσο παρέμεινε μικρότερη από ότι ο κίνδυνος με συνδυασμένα στοιχεία από ΜΣΑΦ, που χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς που διέκοψαν το φάρμακο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σε διάστημα πάνω από 12 μήνες, ήταν λιγότεροι στην ομάδα του ροφεκοζίμπη. Τα ποσοστά εμφάνισης προκαθορισμένων ομάδων ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, ήταν μικρότερα με ροφεκοζίμπη για διάστημα χορήγησης μεγαλύτερο από 12 μήνες. Η διαφορά αυτή ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών.

Παρόμοια μείωση στην εμφάνιση των διατρήσεων, ελκών και αιμορραγιών (ΔΕΑ) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μεγάλης κλινική μελέτης (περίπου 8000 ασθενών) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ακετυλοσαλικυλικό οξύ για καρδιαγγειακή προφύλαξη, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η χορήγηση ροφεκοζίμπη 50 mg μια φορά ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) σε σύγκριση με την ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως, συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στα ποσοστά γαστρεντερικών συμβαμάτων : Διατρήσεις, Ελκη, Αιμορραγίες /ΔΕΑ (2.08 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 4.49 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών), διατρήσεις, Ελκη, Αιμορραγίες /ΔΕΑ με επιπλοκές (0.59 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 1.37 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών) και αιμορραγίες ανώτερου ή κατώτερου γαστρεντερικού (1.15 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 3.04 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ροφεκοζίμπη μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται καλά στις συνιστώμενες δόσεις των 12.5 mg και 25 mg. Η μέση τιμή της βιοδιαθεσιμότητας μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 93 %. Μετά από δόση 25 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική C_{max} =0,305 mcg/ml) παρατηρήθηκε σε δύο έως τέσσερις ώρες περίπου (T_{max}) μετά τη χορήγηση σε νήστες ενήλικες. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{24hr}) ήταν 3,87 mcg•hr/ml. Τα δισκία < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> και το πόσιμο εναιώρημα < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> είναι βιοϊσοδύναμα.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του ροφεκοζίμπη.

Κατανομή

Η ροφεκοζίμπη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 85 % περίπου σε

συγκεντρώσεις 0,05 mcg/ml έως 25 mcg /ml. Ο ογκος κατανομής (V_{dss}) στον άνθρωπο είναι 100 λίτρα περίπου (περίπου 1,55 L/kg).

Η ροφεκοξίμπη διαπερνά τον πλακούντα στους αρουραίους και τα κουνέλια και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους αρουραίους.

Μεταβολισμός

Η ροφεκοξίμπη μεταβολίζεται εκτεταμένα με περίπου 1 % της δόσης να ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η ηπατική μείωση στη σύνθεση cis – και trans – δίδυρο ροφεκοξίμπη (ως υδροξυοξέα) και όχι η οξείδωση μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P 450 (CYP).

Στον άνθρωπο έχουν εντοπισθεί έξι μεταβολίτες. Οι κύριοι μεταβολίτες ήταν cis- και trans – δίδυρο ροφεκοξίμπη (ως υδροξυοξέα), οι οποίοι αποτελούν το 56 % της ραδιενέργειας που ανακτάται στα ούρα και ο μεταβολίτης 5-υδρόξυ γλυκουρονίδιο ο οποίος είναι υπεύθυνος για ένα επιπλέον 9 % της ραδιενέργειας που ανακτάται στα ούρα. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν είχαν καμμία δραστηριότητα ως αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης ή είχαν μόνο ασθενή δράση ως αναστολείς της COX-2.

Απομάκρυνση

Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοσημασμένης δόσης ροφεκοξίμπη 125 mg σε υγιή άτομα, 72 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 14 % στα κόπρανα.

Η απομάκρυνση του ροφεκοξίμπη επισυμβαίνει αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού του, ακολουθούμενη από νεφρική απέκκριση. Οι συγκεντρώσεις του ροφεκοξίμπη σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός τεσσάρων ημερών, με εφάπαξ ημερήσια χορήγηση 25 mg, με ρυθμό συσσώρευσης περίπου 1.7 που αντιστοιχεί σε συνολικό χρόνο ημίσειας ζωής 17 ώρες περίπου. Η κάθαρση στο πλάσμα υπολογίζεται ότι είναι περίπου 120 ml/min για μία δόση 25 mg.

Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεώτερους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση είναι περίπου 30 % μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεώτερους (βλέπε 4.2).

Γένος: Η φαρμακοκινητική του ροφεκοξίμπη είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Οι κίρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) στους οποίους χορηγήθηκε εφ'άπαξ δόση 25 mg είχαν μέση AUC παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) που έλαβαν 12.5 mg ημερησίως για 10 ημέρες είχαν περίπου 55 % υψηλότερη μέση AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση από εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Για τους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9 ή αλβουμίνη ορού 25-35 g/L, η μέγιστη ημερήσια δόση του ροφεκοξίμπη πρέπει να είναι 12.5 mg. Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh >9 ή αλβουμίνη ορού <25 g/L) (βλέπε 4.2 και 4.3).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική εφ'άπαξ δόσης 50 mg ροφεκοξίμπη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υφίστανται αιμοδιάλυση, δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε υγιή άτομα. Η συμβολή της αιμοδιάλυσης στην απομάκρυνση (κάθαρση διάλυσης περίπου 40 ml/min) ήταν αμελητέα (βλέπε 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς: Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ροφεκοξίμπη δεν είναι γονοτοξικό, μεταλλαξιογόνο ή

καρκινογόνο.

Σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, η ροφεκοξίμη προκάλεσε εντερικά έλκη σε δόσεις παρόμοιες και ελάχιστα υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο, με βάση τη συστηματική έκθεση. Σε έκθεση αρκετές φορές πάνω από τη θεραπευτική δόσολογία στον άνθρωπο επήλθε στον αρουραίο νεφρική σωληναριακή βασηοφιλία και σε υψηλότερη έκθεση, νέκρωση των νεφρικών θηλών. Σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα, εμφανίστηκαν νεφρικές και γαστρεντερικές ανωμαλίες επίσης σε σκύλο.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έδειξαν ότι η ροφεκοξίμη (σε δόσεις ≥ 2 φορές τη συνιστώμενη ημερήσια δόσολογία στον άνθρωπο) μείωσε τη γονιμότητα και την εμβryo/εμβρυϊκή επιβίωση στον αρουραίο. Παρατηρήθηκε επίσης μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία μείωση στη διάμετρο του αρτηριακού πόρου, ένα εύρημα γνωστό ότι συνδέεται με τα ΜΣΑΦ. Μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια δεν έχουν δώσει ενδείξεις για διαταραχές στην ανάπτυξη σε δόσεις έως και 50 mg/kg/ημέρα (στους αρουραίους αυτό αντιπροσωπεύει δόσολογία περίπου 29 φορές πάνω από τη συνιστώμενη δόσολογία στον άνθρωπο βάσει της συστηματικής έκθεσης). (βλέπε 4.3 και 4.6). Ωστόσο στα κουνέλια δεν έχει προσδιορισθεί το μεταβολικό προφίλ και έτσι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η κλινική συνάφεια του μοντέλου αυτού.

Στοιχεία από μία διασταυρούμενη μελέτη έδειξαν τοξικότητα στα μικρά των σκύλων, πιθανότατα, εξ' αιτίας έκθεσης μέσω του γάλακτος από μητέρες που ελάμβαναν αγωγή (βλέπε 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate και yellow ferric oxide (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Μη εφαρμόσιμο

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανή blisters PVC/αλουμινίου σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, ή 98 δισκία.

Αδιαφανή blisters PVC/αλουμινίου (διάτρητο blister μονάδων δόσης) σε συσκευασίες των 50 ή 500 δισκίων.

Λευκά, στρογγυλά, φιαλίδια HDPE με λευκό, από προπυλένιο πώμα, μη ασφαλές για τα παιδιά, που περιέχουν 30 ή 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ και χειρισμού

Μη εφαρμόσιμο

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEΞ Α.Ε.
Οδός Τατοΐου,
Ταχ.Θυρ. 52894,
146 10 Νέα Ερυθραία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

4 Ιουνίου 1999

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 12.5 mg/5 ml Πόσιμο Εναιώρημα

< ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 25 mg/5 ml Πόσιμο Εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

12.5 mg /5 ml Πόσιμο Εναιώρημα

Κάθε 5 ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 12.5 mg ροφεκοξίμης. 25 mg /5 ml Πόσιμο Εναιώρημα

Κάθε 5 ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 25 mg ροφεκοξίμης.

Για τα έκδοχα, βλέπε. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο Εναιώρημα.

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> διατίθεται ως αδιαφανές, λευκό έως υποκίτρινο εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ανακουφιστική αγωγή έναντι των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> χορηγείται από το στόμα.

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, ροφεκοξίμη.

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη αρχική δόση για τους ενήλικες είναι 12,5 mg άπαξ ημερησίως.. Σε μερικούς ασθενείς, με ανεπαρκή ανακούφιση από τα συμπτώματα, αύξηση της δοσολογίας έως 25 mg ημερησίως μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα. Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg.

Για τη δόση των 12.5 mg άπαξ ημερησίως, υπάρχει επίσης διαθέσιμο το πόσιμο εναιώρημα 12.5 mg /5 ml .

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg άπαξ ημερησίως .Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) , δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα με την δόση των 50 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με τα 25 mg άπαξ ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 25 mg.

Για τη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως, υπάρχει επίσης διαθέσιμο το πόσιμο εναιώρημα 25 mg /5 ml.
Ηλικιωμένοι: Στους ηλικιωμένους (>65 ετών) πρέπει αρχικά να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση (12.5 mg την ημέρα).Αύξηση της ημερήσιας δοσολογίας από 12.5 mg σε 25 mg στους ηλικιωμένους, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική

ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια βαθμολογία Child-Pugh 7-9 ή αλβουμίνη ορού 25-35 g/L)η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση των 12,5 mg ημερησίως δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη ειδικά στους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να δίνεται προσοχή (βλέπε 4.4 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA) και κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min (βλέπε 4.4 και 5.2) Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με RA και νεφρική κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min.

Παιδιατρική χρήση: Το < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η ροφεκοξίμη

Ιστορικό υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ.6.1)

Ενεργό πεπτικό έλκος ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό

Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει βρογχοσπασμό, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (της κυκλοοξυγενάσης-2).

Τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και κατά τη γαλουχία (βλέπε 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (αλβουμίνη του ορού < 25 g/l ή βαθμολογία Child-Pugh > 10)

Προσδιορισθείσα τιμή κάθαρσης κρεατινίνης <30 ml/min

Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω της πιθανότητας αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερες δόσεις της ροφεκοξίμης, άλλων αναστολέων της COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε 4.2).

Έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν ροφεκοξίμη επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες (ΔΕΑ), μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερικές επιπλοκές με ΜΣΑΦ: ηλικιωμένοι, ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο άλλο ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ ταυτόχρονα, ή ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού για την ροφεκοξίμη, άλλων αναστολέων COX-2 και ΜΣΑΦ, όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν μπορεί να υποκαταστήσουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης δράσης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επειδή η ροφεκοξίμη δεν αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, δεν θα πρέπει να διακόπτονται οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες (π.χ ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και εάν

ενδείκνυται θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με κίνδυνο ή ιστορικό καρδιαγγειακών ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμική καρδιακή νόσος, αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης μοσχεύματος ή επέμβαση περιφερικών αγγείων. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση 25 mg ροφεκοξίμπης με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg) οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ενδοσκοπικής εξέλκωσης σε σύγκριση με την χορήγηση χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος μόνον (βλέπε 4.5 και 5.1).

Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εξαιτίας του φαρμακοδυναμικού προφίλ των COX-2 εκλεκτικών αναστολέων που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ροφεκοξίμπη εάν αποδεικνύεται επιδείνωση της κατάστασης με ειδικά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών.

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για αυτόν το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση του ροφεκοξίμπη μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβαρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η έναρξη της θεραπείας με ροφεκοξίμπη σε ασθενείς με σημαντική αφυδάτωση θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται ενυδάτωση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με ροφεκοξίμπη.

Εχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη. Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες και παρατηρούνται σε αυξημένη συχνότητα κατά τη χρόνια χρήση της ροφεκοξίμπης και σε υψηλότερες θεραπευτικές δόσεις. Τα ποσοστά υπέρτασης που αναφέρθηκαν με η ροφεκοξίμπη ήταν παρόμοια ή κατά περίπτωση ελαφρώς μεγαλύτερα από αυτά που αναφέρθηκαν με κάποια άλλα ΜΣΑΦ σε συγκρίσιμες δόσεις. Επειδή η θεραπεία με ροφεκοξίμπη είναι δυνατόν να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει το ροφεκοξίμπη να χορηγείται αρχικά στην χαμηλότερη συνιστώμενη δόση. (Βλέπε 4.5.)

η ροφεκοξίμπη της ροφεκοξίμπης

Θα πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ροφεκοξίμπη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία.

Εχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ροφεκοξίμπης κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. 4.8) Εχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ροφεκοξίμπη (βλ. 4.8). Η ροφεκοξίμπη πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία υπερευαισθησίας.

Η ροφεκοξίμπη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα σημεία της φλεγμονής.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται ροφεκοξίμπη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (βλέπε. 4.5).

Η χορήγηση της ροφεκοξίμπης, όπως και με κάθε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε. 4.6, 5.1 και 5.3).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών ALT και/ή AST (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί σε περίπου 1 % των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της ροφεκοξίμης.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που είναι ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε πρέπει να αξιολογηθεί εάν οι εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας είναι σταθερά μη φυσιολογικές. Εάν οι μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας επιμένουν (τρεις φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), το ροφεκοξίμη πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η ροφεκοξίμη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και πρέπει να χορηγείται μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε άτομα σταθεροποιημένα, σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ροφεκοξίμης 25mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 8 % αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης (International Normalised Ration, INR). Υπήρξαν αναφορές για αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που οδήγησε σε διακοπή της αγωγής με βαρφαρίνη και σε κάποιες περιπτώσεις υπέδειξε την αντιστροφή της αντιθρόμβωσης σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη σε κλινικές δόσεις ταυτόχρονα με βαρφαρίνη. Έχουν γίνει επίσης μεμονωμένες αναφορές αυξήσεων του INR σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη και την αντιπηκτική ουσία φλουινδιόνη. Για αυτόν το λόγο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αντιπηκτικών από το στόμα πρέπει να παρακολουθείται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης, ιδιαίτερα τις πρώτες ημέρες έναρξης της θεραπείας ή αλλαγής της δόσης (βλέπε. 4.4).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση ροφεκοξίμης 25 mg ημερησίως μαζί με έναν αναστολέα MEA (benazepril 10 mg έως 40 mg ημερησίως) για τέσσερις εβδομάδες, συνδέθηκε με μία μικρή εξασθένηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος (κατά μέσον όρο αύξηση στη Μέση Αρτηριακή Πίεση 2.8 mm Hg) σε σύγκριση με τον αναστολέα MEA μόνο του. Ως προς τους άλλους παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την κυκλο-οξυγενάση, σε μερικούς ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η συγχορήγηση ενός αναστολέα MEA και της ροφεκοξίμης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν ασθενείς λαμβάνουν ροφεκοξίμη ταυτόχρονα με αναστολείς MEA.

Ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ είναι επίσης δυνατόν να μειώσει την αντιυπερτασική επίδραση των β-αναστολέων και των διουρητικών καθώς και των άλλων επιδράσεων των διουρητικών. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ροφεκοξίμης και των β-αναστολέων ή των διουρητικών.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η χορήγηση ροφεκοξίμης 50 mg μία φορά ημερησίως δεν είχε κάποια επίδραση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση ροφεκοξίμης με υψηλότερες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ πρέπει να αποφεύγεται.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ροφεκοξίμης 25 mg με μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg) οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ενδοσκοπικής εξέλκωσης σε σύγκριση με την χορήγηση μικρών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος μόνον. (βλέπε 5.1).

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus και ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η ροφεκοξίμη και κάποιο από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Φαρμακοκινητικές επιδράσεις

Η επίδραση της ροφεκοξίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Η συγκέντρωση του λιθίου στο πλάσμα θα μπορούσε να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της ροφεκοξίμης στην αγορά, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στο πλάσμα των επιπέδων λιθίου.

Η χορήγηση <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> 12.5, 25, και 50 mg, μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε καμιά σημαντική επίδραση στην συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα όπως μετρήθηκε με την AUC (0-24 h), σε ασθενείς που ελάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης των 7.5 έως 20 mg για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Όταν χορηγήθηκε ροφεκοξίμη 75 mg (3 έως 6 φορές υψηλότερη από τις δόσεις που συνιστούνται στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας) μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες σε ασθενείς με PA που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη 7.5 mg έως 15 mg/εβδομάδα, η συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα (AUC (0-24 h)) αυξήθηκε κατά 23 %. Όταν συγχωρηγούνται ροφεκοξίμη και μεθοτρεξάτη πρέπει να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μεθοτρεξάτη.

Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια αλληλεπίδραση με δακτυλίτιδα στις φαρμακοκινητικές μελέτες. Παρόλα αυτά ασθενείς με υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από διγοξίνη θα πρέπει να ελέγχονται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα η ροφεκοξίμη και η διγοξίνη.

Στοιχεία *in vivo* σχετικά με την αλληλεπίδραση ροφεκοξίμη/βαρφαρίνης και ροφεκοξίμη/θεοφυλλίνης υποδεικνύουν ότι η ροφεκοξίμη είναι δυνατόν να προκαλέσει μία μέτρια αναστολή του CYP1A2. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται ροφεκοξίμη ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται πρωτίστως στο CYP1A2 (π.χ. τακρίνη, zileuton, ολανζαπίνη και κλοζαπίνη). Η ροφεκοξίμη 12.5, 25 και 50 mg χορηγούμενο μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τις συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα (AUC_(0-∞)) κατά 38 έως 60 % σε υγιείς ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 300 mg. Θα πρέπει να γίνεται επαρκής παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα όταν γίνεται έναρξη ή κάποια τυχόν αλλαγή της αγωγής με ροφεκοξίμη.

Το ενδεχόμενο η ροφεκοξίμη να αναστέλλει ή να επάγει την ενεργότητα του CYP3A4 διερευνήθηκε σε μελέτες σε ανθρώπους όπου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία της *per os* χορήγησης μιδαζολάμης και η αναπνευστική δοκιμασία μετά από ενδοφλέβια χορήγησης ερυθρομυκίνης. Η ροφεκοξίμη (25 mg ημερησίως για 12 ημέρες) είχε μία μέτρια επαγωγή του CYP3A4 στο μεταβολισμό της μιδαζολάμης, μειώνοντας την AUC της μιδαζολάμης κατά 30 %. Η μείωση αυτή πιθανότατα οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό πρώτης διόδου, μέσω επαγωγής της ενεργότητας του εντερικού CYP3A4 από τη ροφεκοξίμη. Σε σύγκριση με το placebo, η ροφεκοξίμη (75 mg ημερησίως για 14 ημέρες) δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στη απομεθυλίωση της ερυθρομυκίνης, ενδεικτικό ότι δεν υπάρχει επαγωγή της δραστηριότητας του ηπατικού CYP3A4.

Παρόλο που η ροφεκοξίμη προκαλεί μία μέτρια επαγωγή στην ενεργότητα του εντερικού CYP3A4, η φαρμακοκινητική των ουσιών που πρωτίστως μεταβολίζονται από το CYP3A4 δεν αναμένεται να επηρεαστούν σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται υποστρώματα του CYP3A4 μαζί με ροφεκοξίμη.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η ροφεκοξίμη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, ή των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών (ethinyl oestradiol/norethindrone 35 /1).

Βάσει των *in vitro* μελετών, η ροφεκοξίμη δεν αναμένεται να αναστέλλει τα κυτοχρώματα P450, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1, αν και δεν είναι υπάρχουν *in vivo* στοιχεία.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμης

Η κύρια μεταβολική οδός της ροφεκοξίμης είναι η μείωση στη σύνθεση *cis* – και *trans* – δίνδρο ροφεκοξίμη (ως υδροξυοξέα). Επί απουσίας ισχυρών επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 (CYP), ο μεταβολισμός μέσω του CYP δεν είναι η κυριώτερη μεταβολική οδός για η ροφεκοξίμη.

Ωστόσο, η συγχορήγηση της ροφεκοξίμης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του CYP, οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της ροφεκοξίμης στο πλάσμα περίπου κατά 50 %. Ως εκ τούτου, η χρήση της δόσης 25 mg ροφεκοξίμη πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν η ροφεκοξίμη συγχορηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του ηπατικού μεταβολισμού.

Η χορήγηση κετοконаζόλης (έναν δραστικός επαγωγέας του CYP3A4) δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της ροφεκοξίμης στο πλάσμα. Η σιμετιδίνη ή τα αντιόξινα δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της ροφεκοξίμης σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χορήγηση της ροφεκοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικής ουσίας που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την COX-2, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλέπε 5.1).

Η χρήση της ροφεκοξίμης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης επειδή όπως με άλλες φαρμακευτικές ουσίες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου (βλέπε 4.3).

Η χρήση της ροφεκοξίμης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει μελετηθεί σε επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και γι' αυτό το λόγο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο τριμήνων της κύησης μόνο εάν τα δυνατά οφέλη για την ασθενή σταθμίζουν τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλέπε 5.3).

Μητέρες που θηλάζουν

Δεν είναι γνωστό εάν η ροφεκοξίμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ροφεκοξίμη εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ροφεκοξίμη δεν πρέπει να θηλάζουν (βλέπε 4.3 και 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία ενώ λαμβάνουν ροφεκοξίμη, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες, η ροφεκοξίμη αξιολογήθηκε ως προς την ασφάλεια σε περίπου 11.600 άτομα συμπεριλαμβανομένων περίπου 1000 ασθενών που ακολουθούσαν αγωγή για ένα έτος ή περισσότερο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες οστεοαρθρίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ροφεκοξίμη 12,5 mg ή 25 mg για διάστημα έως 6 μηνών ή μετά την εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

(Πολύ Συχνές (>1/10) Συχνές (>1/100, <1/10) , Όχι Συχνές (>1/1000, <1/100), Σπάνιες (>1/10000, <1/1000), Πολύ Σπάνιες (<1/10000 συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Συχνές: μείωση του αιματοκρίτη

Όχι συχνές: μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση ερυθροκυττάρων, μείωση λευκοκυττάρων.

Πολύ Σπάνιες: απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, των αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:

Οχι συχνές: αύξηση βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Οχι συχνές: κατάθλιψη, μείωση της οξύνοιας.

Πολύ Σπάνιες: ανησυχία, σύγχυση, παραισθήσεις.

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Οχι συχνές: αϋπνία, υπνηλία, ίλιγγος.

Πολύ Σπάνιες: επιδείνωση της επιληψίας, παραισθησία, ασηπτική μηνιγγίτιδα.

Διαταραχές οφθαλμών:

Πολύ Σπάνιες: θάμβος οράσεως

Διαταραχές των ότων και του λαβύρινθου:

Οχι συχνές: εμβοή.

Καρδιακές διαταραχές:

Σπάνιες: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Πολύ σπάνιες: αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα.

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπέρταση.

Πολύ σπάνιες: εγκεφαλικό επεισόδιο, κρίση υπέρτασης, αγγειίτιδα.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:

Οχι συχνές: δύσπνοια

Πολύ Σπάνιες: βρογχόσπασμος.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνές: οπισθοστερνικός καύσος, δυσφορία από το επιγάστριο, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία.

Οχι συχνές: κοιλιακή διάταση, δυσκοιλιότητα, στοματικές εξελκώσεις, έμετος, συμπτώματα αερίων από το πεπτικό, παλινδρόμηση γαστρικού υγρού.

Σπάνιες: πεπτικά έλκη, διάτρηση και αιμορραγία του γαστρεντερικού (κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς), γαστρίτιδα.

Πολύ Σπάνιες: επιδείνωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, κολίτιδα, πανγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Συχνές: αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, αύξηση αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάμης.

Οχι συχνές: αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.

Πολύ Σπάνιες: ηπατοτοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ή χωρίς ίκτερο,

: ηπατική ανεπάρκεια.

(βλέπε 4.4.).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: κνησμός, εξάνθημα.

Οχι συχνές: ατοπική δερματίτιδα.

Πολύ Σπάνιες: αλωπεκία, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.

:κνίδωση, ανεπιθύμητες ενέργειες δέρματος και βλεννογόνου και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών:

Οχι συχνές: μυϊκές συσπάσεις.

Διαταραχές νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος:

Οχι συχνές: αύξηση αζώτου ουρίας αίματος (BUN), αύξηση κρεατινίνης ορού, πρωτεϊνουρία.

Πολύ Σπάνιες: υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας που συνήθως είναι αντιστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε 4.4), διάμεση νεφρίτιδα.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών:

Πολύ Σπάνιες: διαταραχές της εμμήνου ρύσης

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:

Συχνές: οίδημα/κατακράτηση υγρών.

Οχι συχνές: αδυναμία/κόπωση, πόνος στο στήθος.

Σε κλινικές μελέτες, το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο στους ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμη για ένα έτος ή περισσότερο.

Εχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο, συσχετιζόμενο με τη χρήση άλλων ΜΣΑΦ και δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ροφεκοξίμη.

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες, η χορήγηση εφ'άπαξ δόσης ροφεκοξίμη έως 1000 mg και πολλαπλών δόσεων έως 250 mg/ημέρα για 14 ημέρες, δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική τοξικότητα.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοσθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα όπως απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από το γαστρεντερικό, κλινική παρακολούθηση και έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας, εάν απαιτείται.

Η ροφεκοξίμη δεν απομακρύνεται με την αιμοδιύλωση και δεν είναι γνωστό εάν η ροφεκοξίμη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, κοζίμπες.

ATC κώδικας: MO1 AH02

Η ροφεκοξίμη είναι ένας εκλεκτικός από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης – 2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές οι COX-1 και COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου το οποίο φαίνεται να επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για την σύνθεση των προστανοειδών, διαμεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η COX-2 επίσης συμμετέχει στην ωορρηξία, την εμφύτευση, και τη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας, και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, η αίσθηση του πόνου, και νοητική λειτουργία). Μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 έχει εντοπισθεί στον άνθρωπο σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών, αλλά δεν έχει αποδειχθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Δεν έχει αποδειχθεί στατιστικώς σημαντική αναστολή της COX-1 στον άνθρωπο με οποιαδήποτε

δόση ροφεκοξίμπη. Με βάση *in vitro* στοιχεία, είναι δυνατόν να συμβεί αναστολή της COX-1 κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης ροφεκοξίμπη >250 mg ημερησίως.

Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της ροφεκοξίμπης κατεδείχθησαν σε πρότυπα πειραματόζων τα οποία χρησιμοποιούνται και για την αξιολόγηση ΜΣΑΦ.

Σε όλο το φάσμα φαρμακολογικών κλινικών μελετών, σε σύγκριση με το placebo, η ροφεκοξίμπη είχε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 σε ποσοστό περίπου 70 % σε ημερήσιες δόσεις 12.5 mg και 25 mg ενώ η ροφεκοξίμπη σε ημερήσιες δόσεις 375 mg και εφάπαξ δόση 1.000 mg ανέστειλε την COX-2 σε ποσοστό περίπου 95 %. Δεν υπήρξε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-1 σε σύγκριση με το placebo. Η ροφεκοξίμπη δεν ανέστειλε τη σύνθεση της γαστρικής προσταγλανδίνης και δεν είχε καμμία επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Κατά τη διάρκεια μεγάλης κλινικής μελέτης (περίπου 8000 ασθενών) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έγινε σύγκριση της μακράς διάρκειας ασφάλειας της ροφεκοξίμπης 50 mg ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) και της ναπροξένης 500 mg δύο φορές ημερησίως. Το ποσοστό των σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που ελάμβαναν ναπροξένη από ότι σε αυτούς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη : 0.7 επεισόδια για κάθε 100 έτη ασθενών σε σύγκριση με 1.67 επεισόδια για κάθε 100 έτη ασθενών. Η διαφορά της αντιαιμοπεταλιακής δράσης μεταξύ κάποιων ΜΣΑΦ, αναστολέων της COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.(βλέπε 4.4). Οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 μειώνουν τον σχηματισμό της συστηματικής (και για αυτό το λόγο πιθανώς ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επιδρούν στο θρομβοξάνιο των αιμοπεταλίων. Η κλινική συσχέτιση αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.

η ροφεκοξίμπη

Η ροφεκοξίμπη μελετήθηκε ως προς τη συμπτωματική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας (OA). Οι πρωταρχικές εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας έγιναν μόνο είτε στις αρθρώσεις του ισχίου είτε του γόνατος , ωστόσο από τον πληθυσμό που μελετήθηκε, 33 % των ασθενών εμφάνιζαν ταυτόχρονα OA των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, 21 % των ασθενών OA στον αντίχειρα και 35 % OA της σπονδυλικής στήλης. Μετά από μία εβδομάδα θεραπείας (το πρώτο χρονικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας), η ροφεκοξίμπη επέδειξε σημαντική μείωση του πόνου στους ασθενείς με OA. Δεν αξιολογήθηκαν χρονικά σημεία προωμότερα της μίας εβδομάδας. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το T_{max} της ροφεκοξίμπης (δύο έως τέσσερις ώρες) όταν χρειάζεται άμεση έναρξη της δράσης.

Η ροφεκοξίμπη 25 mg μελετήθηκε ως προς τη συμπτωματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χορήγηση της ροφεκοξίμπης 25 mg μια φορά ημερησίως είχε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις απόκρισης που σχετίζονται με την ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων των εκτιμήσεων του πόνου και της λειτουργικότητας. Τα ευεργετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν περισσότερο κατά την περιόδων 12 -εβδομάδων ελεγχόμενων με placebo. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση των 50 mg μια φορά ημερησίως σε σύγκριση με τη δόση των 25 mg μια φορά ημερησίως.

Σε μία προκαθορισμένη συνδυασμένη ανάλυση δύο ενδοσκοπικών μελετών διάρκειας 24 εβδομάδων, σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA), τα ποσοστά των ασθενών με ενδοσκοπικώς εντοπισμένες γαστροδωδεκαδακτυλικές εξελκώσεις ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του placebo και της ροφεκοξίμπης 25 mg και 50 mg ημερησίως στις 12 εβδομάδες. Σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες, το συνολικό ποσοστό των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών πέραν των 12 και 24 εβδομάδων ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ιβουπροφαίνη 2400 mg ημερησίως. Σε μία επιπρόσθετη ενδοσκοπική μελέτη διάρκειας 12-εβδομάδων σε ασθενείς με OA, η αθροιστική συχνότητα γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών που εντοπίστηκαν ενδοσκοπικά ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν μικρές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος 81 mg και ροφεκοξίμπη 25 mg ημερησίως από ότι σε ασθενείς που έλαβαν μικρή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος 81mg μόνον, και παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν ιβουπροφαίνη 2400 mg ημερησίως μόνον. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η ομάδα που έλαβε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξυ και ροφεκοξίμπη παρουσίασε διπλάσια αύξηση στη συχνότητα

ενδοσκοπικών ελκών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μικρή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ιβουπροφαίνη δεν έχουν μελετηθεί. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo ή δραστική ουσία, ενδοσκοπική μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, η συνολική εμφάνιση γαστροδωδεκαδακτυλικών εξελκώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που ελάμβαναν ροφεκοζίμη 50 mg μια φορά ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε μία προκαθορισμένη, συνδυασμένη ανάλυση οκτώ κλινικών μελετών, η αθροιστική επίπτωση των επιβεβαιωμένων, διατρήσεων ελκών και αιμορραγιών του ανώτερου γαστρεντερικού σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ροφεκοζίμη ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τη συνδυασμένη αθροιστική επίπτωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν τα προς σύγκριση ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη 50 mg τρεις φορές ημερησίως, ιβουπροφαίνη 800 mg τρεις φορές ημερησίως και ναβουμετόνη 1500 mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα αυτά πρωταρχικά επηρεάστηκαν από την προηγούμενη χορήγηση ιβουπροφαίνης 800 mg τρεις φορές ημερησίως. Στη δοσολογία των 50 mg η συχνότητα των ΔΕΑ ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των 25 mg, ωστόσο παρέμεινε μικρότερη από ότι ο κίνδυνος με συνδυασμένα στοιχεία από ΜΣΑΦ, που χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς που διέκοψαν το φάρμακο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σε διάστημα πάνω από 12 μήνες, ήταν λιγότεροι στην ομάδα της ροφεκοζίμης. Τα ποσοστά εμφάνισης προκαθορισμένων ομάδων ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, ήταν μικρότερα με ροφεκοζίμη για διάστημα χορήγησης μεγαλύτερο από 12 μήνες. Η διαφορά αυτή ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών.

Παρόμοια μείωση στην εμφάνιση των ΔΕΑ παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μεγάλης κλινικής μελέτης (περίπου 8000 ασθενών) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ακετυλοσαλικυλικό οξύ για καρδιαγγειακή προφύλαξη, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η χορήγηση ροφεκοζίμης 50 mg μια φορά ημερησίως (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) σε σύγκριση με την ναπροξένη 500 mg δύο φορές ημερησίως , συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στα ποσοστά γαστρεντερικών συμβαμάτων : ΔΕΑ (2.08 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 4.49 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών), ΔΕΑ με επιπλοκές (0.59 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 1.37 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών) και αιμορραγίες ανώτερου ή κατώτερου γαστρεντερικού (1.15 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών έναντι 3.04 συμβάματα κάθε 100 έτη ασθενών)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ροφεκοζίμη μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται καλά στις συνιστώμενες δόσεις των 12.5 mg και 25 mg. Η μέση τιμή της βιοδιαθεσιμότητας μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 93 %. Μετά από δόση 25 mg εφάπαξ ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση γεωμετρική $C_{max}=0,305 \text{ mcg/ml}$) παρατηρήθηκε σε δύο έως τέσσερις ώρες περίπου (T_{max}) μετά τη χορήγηση σε νήστες ενήλικες. Η γεωμετρική μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{24hr}) ήταν 3,87 $\text{mcg}\cdot\text{hr/ml}$. Τα δισκία < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> και το πόσιμο εναιώρημα < ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> είναι βιοϊσοδύναμα.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροφεκοζίμης.

Κατανομή

Η ροφεκοζίμη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 85 % περίπου σε συγκεντρώσεις 0,05 mcg/ml έως 25 mcg /ml . Ο όγκος κατανομής (V_{dss}) στον άνθρωπο είναι 100 λίτρα περίπου (περίπου 1,55 L/kg).

Η ροφεκοζίμη διαπερνά τον πλακούντα στους αρουραίους και τα κουνέλια και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους αρουραίους.

Μεταβολισμός

Η ροφεκοζίμη μεταβολίζεται εκτεταμένα με περίπου 1 % της δόσης να ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η ηπατική μείωση στη σύνθεση cis – και trans –

δίδρο ροφεκοζίμπη (ως υδροξυοξέα) και όχι η οξειδωση μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P 450 (CYP).

Στον άνθρωπο έχουν εντοπισθεί έξι μεταβολίτες. Οι κύριοι μεταβολίτες ήταν cis- και trans – δίδρο ροφεκοζίμπη (ως υδροξυοξέα), οι οποίοι αποτελούν το 56 % της ραδιενέργειας που ανακτάται στα ούρα και ο μεταβολίτης 5-υδρόξυ γλυκουρονίδιο ο οποίος είναι υπεύθυνος για ένα επιπλέον 9 % της ραδιενέργειας που ανακτάται στα ούρα. Οι κύριοι αυτοί μεταβολίτες είτε δεν είχαν καμμία δραστηριότητα ως αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης ή είχαν μόνο ασθενή δράση ως αναστολείς της COX-2.

Απομάκρυνση

Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοσημασμένης δόσης ροφεκοζίμπη 125 mg σε υγιή άτομα, 72 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 14 % στα κόπρανα.

Η απομάκρυνση της ροφεκοζίμπης επισυμβαίνει αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού του, ακολουθούμενη από νεφρική απέκκριση. Οι συγκεντρώσεις της ροφεκοζίμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός τεσσάρων ημερών, με εφάπαξ ημερήσια χορήγηση 25 mg, με ρυθμό συσσώρευσης περίπου 1.7 που αντιστοιχεί σε συνολικό χρόνο ημίσειας ζωής 17 ώρες περίπου. Η κάθαρση στο πλάσμα υπολογίζεται ότι είναι περίπου 120 ml/min για μία δόση 25 mg.

Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή σε νεότερους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση είναι περίπου 30 % μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους (βλέπε 4.2).

Γένος: Η φαρμακοκινητική της ροφεκοζίμπης είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Οι κίρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 5-6) στους οποίους χορηγήθηκε εφ'άπαξ δόση 25 mg είχαν μέση AUC παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) που έλαβαν 12.5 mg ημερησίως για 10 ημέρες είχαν περίπου 55 % υψηλότερη μέση AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση από εκείνη των υγιών ατόμων στα οποία χορηγήθηκε η ίδια δόση. Για τους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh 7-9 ή αλβουμίνη ορού 25-35 g/L, η μέγιστη ημερήσια δόση της ροφεκοζίμπης πρέπει να είναι 12.5 mg. Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh >9 ή αλβουμίνη ορού <25 g/L) (βλέπε 4.2 και 4.3).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική εφ'άπαξ δόσης 50 mg ροφεκοζίμπη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υφίστανται αιμοδιάλυση, δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε υγιή άτομα. Η συμβολή της αιμοδιάλυσης στην απομάκρυνση (κάθαρση διάλυσης περίπου 40 ml/min) ήταν αμελητέα (Βλέπε 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς: Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της ροφεκοζίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Σε προκλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι η ροφεκοζίμπη δεν είναι γονοτοξικό, μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο.

Σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, η ροφεκοζίμπη προκάλεσε εντερικά έλκη σε δόσεις παρόμοιες και ελάχιστα υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο, με βάση τη συστηματική έκθεση. Σε έκθεση αρκετές φορές πάνω από τη θεραπευτική δοσολογία στον άνθρωπο επήχθη στον αρουραίο νεφρική σωληναριακή βασηοφιλία και σε υψηλότερη έκθεση, νέκρωση των νεφρικών θηλών. Σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα, εμφανίστηκαν νεφρικές και γαστρεντερικές ανωμαλίες επίσης σε σκύλο.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έδειξαν ότι η ροφεκοξίμη (σε δόσεις ≥ 2 φορές τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία στον άνθρωπο) μείωσε τη γονιμότητα και την εμβryo/εμβρυϊκή επιβίωση στον αρουραίο. Παρατηρήθηκε επίσης μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία μείωση στη διάμετρο του αρτηριακού πόρου, ένα εύρημα γνωστό ότι συνδέεται με τα ΜΣΑΦ. Μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια δεν έχουν δώσει ενδείξεις για διαταραχές στην ανάπτυξη σε δόσεις έως και 50 mg/kg/ημέρα (στους αρουραίους αυτό αντιπροσωπεύει δοσολογία περίπου 29 φορές πάνω από τη συνιστώμενη δοσολογία στον άνθρωπο βάσει της συστηματικής έκθεσης). (Βλέπε 4.3 και 4.6). Ωστόσο στα κουνέλια δεν έχει προσδιορισθεί το μεταβολικό προφίλ και έτσι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η κλινική συνάφεια του μοντέλου αυτού.

Στοιχεία από μία διασταυρούμενη μελέτη έδειξαν τοξικότητα στα μικρά των σκύλων, πιθανότατα, εξ' αιτίας έκθεσης μέσω του γάλακτος από μητέρες που ελάμβαναν αγωγή (Βλέπε 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

xanthan gum, sorbitol solution, sodium citrate, citric acid monohydrate, strawberry flavour (Givaudan Roure) και purified water. Ως συντηρητικά προστίθενται sodium methylparaben και sodium propylparaben.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανές (αμper) γυάλινη φιάλη με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, που περιέχει 150 ml πόσιμου εναιωρήματος. Σε κάθε συσκευασία εσωκλείεται δοσιμετρικό κοχλιάριο (κουταλάκι) των 5ml.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 2 φιάλες.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης / και χειρισμού

Ανακινείστε καλά πριν από την χρήση.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEX A.E
Οδός Τατοΐου,
Ταχ.Θυρ. 52894,
146 10 Νέα Ερυθραία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

4 Ιουνίου 1999

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ