

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA, NORJASSA JA ISLANNISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Ceoxx 25 mg tablettien	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Ceoxx 50 mg tablettien	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien AUSTRIA	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Coxxil 12, 5 mg tablettien	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Coxxil 25 mg tablettien	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Viox 12,5 mg tablettien	12,5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Vioxx 25 mg tablettien	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Vioxx Dolor 25 mg tablettien	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Itävalta	Vioxx Dolor 50 mg tablettien	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Flogoxxa	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Flogoxxa	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Foldoxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Foldoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Foldoxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxxdolor	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxxdolor	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Meroxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Meroxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Meroxx	25 ml/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxxalt	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxxalt	50 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat				
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Rofecoxib, MSD	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Rofecoxib, MSD	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Ceoxxa	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Ceoxxa	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat				
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxxakut	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Alankomaat	Vioxxakut	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Meorox	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Meorox	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Meorox	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Ranska	Meorox	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 12,5 mg/5 ml	12,5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Suspension zum Einnehmen			
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Saksa	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	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 Kreikka	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	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 Kreikka	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	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 Kreikka	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Kreikka	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 Kreikka	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Kreikka	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 Kreikka	Peroxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	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 Kreikka	Peroxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	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 Kreikka	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Kreikka	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 Kreikka	Peroxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2003 P.C., Haarlem, Alankomaat				
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Vioxxakut	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Vioxxakut	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Ceoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Alankomaat	Ceoxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Ceoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Ceoxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Yhdistynyt kuningaskunta				
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia)	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia				
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia				
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Dolcoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Dolcoxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Miraxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italia	Miraxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Dolostop	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Dolostop	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgia	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgia	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Belgia	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia	Foldoxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia				
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia	Foldoxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia	Flogoxxa	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia	Flogoxxa	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia	Vioxxdolor	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Vioxxdolor	50 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgia				
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx 12, 5 mg tablettien	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx 25 mg tablettien	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensio	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx 25 mg/5 ml suspensio	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Balasyx 12, 5 mg tablettien	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Balasyx 25 mg tablettien	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasyx 12, 5 mg/5 ml suspensio	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2003 P.C. Haarlem Alankomaat				
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Balasys 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Vioxx	25 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Alankomaat				
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	12,5 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	12,5 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Ceox	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Ceox	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx AC	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx AC	50 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugali	Acoxxin	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugali	Acoxxin	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugali Portugali	Acoxxin	12, 5 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugali	Acoxxin	25 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugali	Ceoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, PortugaliLda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugali	Ceoxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugali	Coxxil	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugali	Coxxil	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto	Coxxil	12, 5 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugali				
Portugali	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugali	Coxxil	25 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19- P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugali	Dolocoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugali	Dolocoxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	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	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Portugali				
Portugali	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugali	Trioxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, PortugaliLda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugali	Vioxx	12, 5 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugali	Vioxx	25 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugali	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2770-192 Paço d' Arcos – Portugali				
Espanja	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Movtor 25 mg	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Movtor 50 mg	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Ceoxx 25 mg	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Ceoxx 50 mg	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Espanja				
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Recox 25 mg	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanja	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	12,5 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxx	25 mg/ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Ceox	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Ceox	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxxakut	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Alankomaat	Vioxxakut	50mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Axxel	12,5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Yhdistynyt kuningaskunta				
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Axxelor	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Axxelor	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Coxxid	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Coxxid	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Coxxid	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Yhdistynyt kuningaskunta				
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Ceoxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Ceoxx	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Movtor	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Movtor	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	25 mg/5 ml	Oraalisuspensio	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	12, 5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxx	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxxacute	25 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Yhdistynyt kuningaskunta	Vioxxacute	50 mg	Tabletti	Suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO SELEKOKSIBIA, ETORIKOKSIBIA, PAREKOKSIBIA, ROFEKOKSIBIA JA VALDEKOKSIBIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

- JOHDANTO

COX-2-salpaajat selekoksibi, etorikoksibi, rofekoksibi, parekoksibi ja valdekoksibi ovat verrattain uusi ryhmä aineita, joiden yhteinen farmakologinen tehtävä on syklo-oksigenaasi-2:n selektiivinen salpaaminen. COX-2-salpaajilla on alettu hoitaa potilaita, joilla on krooninen tulehduksellinen rappeumasairaus, kuten nivelreuma tai niveltulehdus.

Rofekoksibi ja selekoksibi hyväksyttiin EU:ssa ensin näitä käyttöaiheita varten, ja sen jälkeen rofekoksibi hyväksyttiin akuutin kivun sekä primaarisen dysmenorrean aiheuttaman kivun hoitoon. Etorikoksibi hyväksyttiin myöhemmin reumasairauksien, kuten kihdin, hoitoon joissakin EU:n jäsenvaltioissa. Valdekoksibi on hyväksytty reumaan liittyvien käyttöaiheiden ja primaarisen dysmenorrean osalta. Hyväksyntä annettiin pyyntöä koskevan menettelyn alettua. Parekoksibi, joka on valdekoksibin aihiolääke, on hyväksytty leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon laskimon- tai lihaksensisäisesti käytettynä. Selekoksimille hyväksyttiin lokakuussa 2003 harvinaislääkekäyttöaihe (adenomatosis familiaris).

COX-2-salpaajia on tutkittu laajoissa kliinisissä tutkimuksissa, ja niistä on nykyään olemassa runsaasti niin toksikologista, farmakologista, kliinistä kuin epidemiologista tietoa. Kun nämä lääkkeet hyväksyttiin alun perin, ei ollut riittävästi tietoa siitä, miten suotuisia ne olivat nivelreuma- ja niveltulehduspotilaiden hoidossa pitkällä aikavälillä tavallisiin NSAID-lääkkeisiin verrattuna. Lisäksi COX-2-salpaajien normaalikäytön eli kliinisten tutkimusten ulkopuolisen käytön siedettävyydestä olivat rajallisia niin kuin melkein kaikkien yleiseen käyttöön otettavien uusien kemiallisten yhdisteiden. Niistä ja varsinkin gastrointestinaalisesta siedettävyydestä on tehty ja julkaistu laajoja kliinisiä kokeita (VIGOR: rofekoksibi vs. naprokseeni, CLASS: selekoksibi vs. diklofenaakki tai ibuprofeeni), joissa on käytetty suuria annoksia.

Ranska esitti heinäkuussa 2002 CPMP:lle muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen pyynnön siitä, pitäisikö COX-2-salpaajia sisältävien lääkevalmisteiden (selekoksibi, etorikoksibi, rofekoksibi, valdekoksibi ja parekoksibi) myyntiluvat pitää voimassa, muuttaa, lykätä tai peruuttaa arvioimalla uudelleen tämän luokan tuotteiden hyöty-riskiprofiilin.

CPMP päätti 23. - 25. heinäkuuta 2002 pidetyssä kokouksessa aloittaa muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen menettelyn selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden osalta. Esitetyt kysymykset liittyivät gastrointestinaaliseen ja kardiovaskulaariseen turvallisuuteen. Lokakuussa 2002 CPMP esitti lisäkysymyksiä COX-2-salpaajahoidon saaneiden potilaiden vakavista yliherkkyysoireyhtymästä (anafylaksi ja angioedeema) ja vakavista iho-oireista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalisesta nekrolyysista, monimuotoisesta punavihoitumasta ja kesivästä ihottumasta.

- TEHOKKUUSSEIKAT

Rofekoksibin tehokkuus on osoitettu nivelreuman tai niveltulehduksen, akuutin kivun sekä primaarisen dysmenorrean aiheuttaman kivun hoidossa. Sen tehokkuus oli ylivertainen lumelääkkeeseen ja samankaltaisiin sekä ei-selektiivisiin NSAID-lääkkeisiin (diklofenaakki, naprokseeni, ibuprofeeni) nähden vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa, kun annoksen vahvuus ja hoidon kesto olivat samat.

- **TURVALLISUUSSEIKAT**

Gastrointestinaalinen toksisuus

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, ettei COX-2-salpaajien merkitsevää ja yhdenmukaista gastrointestinaalista hyötyä perinteisiin NSAID-lääkkeisiin verrattuna ole osoitettu. Nimenomaan rofekoksibia varten toimitetuissa kliinisissä tiedoissa gastrointestinaalinen etu vastasi naprokseenin etuja. Gastrointestinaalinen etu oli kuitenkin pienempi verrattuna diklofenaakkiin.

CPMP päätti lisätä kaikkien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” ja kohtaan 5.1 ”Farmakodynamiikka” yleishuomautuksen potilaista, joilla NSAID-lääkkeet aiheuttavat gastrointestinaalisten komplikaatioiden vaaran.

Ei tiedetä, onko COX-2-salpaajien toksisuusprofiili asetyylisalisyylihapon yhteydessä huonompi kuin perinteisten NSAID-lääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon, mutta ainakaan ylivertaisuudesta ei ole todisteita. Nykyisten rofekoksibitietojen perusteella tuotetietoihin lisätään gastrointestinaalisen toksisuuden mahdollinen nousu COX-2-salpaajiin tai pelkästään asetyylisalisyylihappoon verrattuna.

Arvioituaan muita COX-2-salpaajia koskevia tietoja CPMP päätti lisäksi päivittää valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet”, jossa käsitellään kaikkia COX-2-salpaajia ja samanaikaista hoitoa, ja lisätä siihen asetyylisalisyylihapon.

Kardiovaskulaarinen toksisuus

Nykyiset prekliiniset tiedot herättivät kysymyksen kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta ja erityisesti sydäninfarktista (MI), joskin ristiriitaisia tuloksia on saatu. Joidenkin COX-1-salpaavien NSAID-lääkkeiden ja selektiivisten COX-2-salpaajien välinen ero verihitaleiden yhteenliittymistä ehkäisevässä vaikutuksessa voi olla kliinisesti merkittävä, jos potilaalla on veritukkotulppauman vaara. Suuntauksena näyttää olevan, että rofekoksibia käyttävien potilaiden yleinen riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin, erityisesti riski sydäninfarktiin saamiseen, on selkeästi suurempi naprokseenia käyttävien riskiin verrattuna. Toisin kuin COX-1-salpaavien NSAID-lääkkeiden, COX-2-salpaajien kuten rofekoksibin hoitoannokset eivät ehkäise verihitaleiden yhteenliittymistä. COX-2-salpaajat saattavat olla hieman vähemmän turvallisia sydän- ja verisuonisairauksien riskin suhteen kuin perinteiset NSAID-lääkkeet. Siksi kaikkien COX-2-salpaajien eli myös rofekoksibin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” on lisättävä varoitus potilaista, joilla on aiempi sydän- tai verisuonisairaus tai jotka käyttävät pieniä annoksia asetyylisalisyylihappoa kardiovaskulaaristen tromboembolioiden ehkäisyyn.

Yliherkkyys ja vakavat ihoreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin osalta on havaittu joitakin iho-oiretapauksia tai yliherkkyysreaktioita. Rofekoksibinia koskevien spontaanien raporttien määrä ei myöskään ollut suuri.

Lisäksi rofekoksibin osalta on raportoitu yksittäisistä vakavista ihohaittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysista. Absoluuttiset luvut ja arviot esiintymistajuuudesta viittaavat siihen, että nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia, eikä niiden yleisyys näytä poikkeavan perinteisistä NSAID-lääkkeistä.

Jotta näihin mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin kiinnitettäisiin huomiota kliinisessä käytännössä, CPMP päätti lisätä kaikkien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” yleishuomautuksen yliherkkyudesta ja vakavista ihoreaktioista.

KAIKKIEN COX-2-SALPAAJIEN VALMISTEYHTEENVEDON HARMONISOITU SANAMUOTO

Arvioituaan selekoksibista, etorikoksibista, rofekoksibista, valdekoksibista ja parekoksibista toimitetut tiedot CPMP on hyväksynyt harmonisoidun sanamuodon, joka on sisällytettävä kaikkien tähän pyyntöön tai tieteelliseen arviointiin liittyvien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedoon. Rofekoksibia koskeva sanamuoto on seuraava:

Kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet”

Koska rofekoksibin sekä muiden syklo-oksigenaasi 2 –inhibiittoreiden ja tulehduskipulääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enemmän suurempia annoksia käytettäessä, on potilaita tarkkailtava annosta suurennettaessa. Jos toivottua tehon lisäystä ei saada, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. 4.2).

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (maha-suolikanavan perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita rofekoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin vaara saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten vaara kasvaa, kun rofekoksibia, jotain muuta COX 2 –inhibiittoria tai tulehduskipulääkettä käytetään yhdessä (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa.

COX 2 -selektiiviset inhibiittorit eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihituleiden toimintaan. Koska rofekoksibi ei estä verihituleiden aggregaatiota, mahdollista trombosittejä estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihappo) ei pidä lopettaa. Tarpeen vaatiessa on harkittava sen aloittamista potilaille, jotka ovat vaarassa saada tai joilla on aikaisemmin ollut kardiovaskulaarisia tai muita tromboottisia sairauksia (sydäninfarkti, angina pectoris, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriöt, aivoiskemia) tai joille on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perifeerinen verisuonileikkaus. On kuitenkin otettava huomioon, että käytettäessä rofekoksibia 25 mg yhdessä pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) kanssa endoskooppisia haavaumia esiintyy enemmän kuin käytettäessä asetyylisalisyylihappoa yksinään (ks. 4.5 ja 5.1).

Lääkettä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus COX 2 -selektiivisten inhibiittorien edellä esitetyn farmakodynaamisen ominaisuuden vuoksi. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä ja harkittava rofekoksibihoidon lopettamista, jos näiden potilaiden tilassa on havaittavissa oireitten pahenemista.

Vakavia ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien rofekoksibin, kliinisen käytön yhteydessä (ks. 4.8). Yliherkkyysoireita (anafylaksia, angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet rofekoksibia (ks. 4.8). Rofekoksibihoito on keskeytettävä heti, kun ensimmäiset yliherkkyysoireet ilmaantuvat.

Kohta 5.1 ”Farmakodynamiikka”

Rofekoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) inhibiittori.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymii: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymin on osoitettu

indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanoidien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Joidenkin COX 1 -entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden ja COX 2 - selektiivisten estäjien vaikutus verihitulehtien toimintaan on erilainen. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä potilailla, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. (Ks. 4.4.) COX 2 –selektiiviset inhibiittorit vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihitulehtien tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen pyynnön, joka koski selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitean mielestä kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoihin ei tarvitse lisätä uusia vasta-aiheita
- lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden gastrointestinaalisesta turvallisuudesta ja erityisesti suhteesta asetyylisalisyylihappoon on lisättävä
- lääkevalmistekomitea katsoi, että varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta ja lähinnä sydäninfarktin riskistä on lisättävä
- lääkevalmistekomitean mielestä varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden havaituista tai mahdollisista vakavista ihovaikutuksista ja yliherkkyysoireista on lisättävä tai sitä on muutettava
- lääkevalmistekomitea katsoi siitä syystä, että selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-/riskisuhde on yhä suotuisa,

CPMP suosittelee hakemusten/myyntilupien myöntämistä tai voimassa pitämistä liitteessä I mainituille rofekoksibia sisältäville lääkevalmisteille nivelreuman (OA) tai niveltulehduksen (RA) oireiden, akuutin kivun sekä primaarisen dysmenorran aiheuttaman kivun hoitoon, muutettuna liitteen III valmisteyhteenvedon mukaisesti.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA:
OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN
KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN
PÄÄTÖKSENTEKOHEIKELLÄ.

KOMISSION PÄÄTÖKSEN JÄLKEEN JÄSENVALTIOIDEN VIRANOMAISET
PÄIVITTÄVÄT TUOTEINFORMAATIOTA TARPEEN MUKAAN. SEN VUOKSI TÄMÄ
VALMISTEYHTEENVETO EI VÄLTTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 25 mg tabletti

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 50 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg tai 50 mg rofekoksibia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

25 mg:n tabletti: Keltainen, pyöreä tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä 'MSD 741'>.

50 mg:n tabletti: Oranssi, pyöreä tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä 'MSD 744'>.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin kivun lievitys.

Kivun lievitys primaarisessa dysmenorreassa.

4.2 Annostus ja antotapa

<KEKSITTY NIMI> annetaan suun kautta.

<KEKSITTY NIMI> voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjän vatsaan.

<KEKSITTYä NIMEÄ> ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samaa vaikuttavaa ainetta, rofekoksibia, sisältävien valmisteiden kanssa.

<KEKSITTY NIMI> on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan akuuttien oireiden ajan (yleensä ei tarpeen viittä päivää pitempään). <KEKSITTY NIMI>-annosta 50 mg vuorokaudessa ei suositella pitkäaikaiskäyttöön.

Akuutti kipu

Suositeltu aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Seuraavien annosten tulee olla 25 tai 50 mg kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 50 mg.

Primaarinen dysmenorrea

Suositeltu annos on 25 tai 50 mg kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 50 mg.

<KEKSITTY NIMI> saattaa olla tehokkain potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea kipu. Potilailla, joilla on vaikea akuutti kipu, <KEKSITYN NIMEN> on osoitettu vähentävän narkoottisten aineitten käyttöä, vaikka se ei korvaa narkoottisia aineita. (Ks. 5.1.)

Iäkkäät potilaat: Iäkkäiden (yli 65-vuotiaiden) potilaiden hoito tulisi aloittaa pienemmällä annoksella (25 mg vuorokaudessa). Lisättäessä iäkkään potilaan vuorokausiannos 25 mg:sta 50 mg:an tulee noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta: (ks. 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Poikkeavan annostuksen käyttö ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-80 ml/min (ks. 4.4 ja 5.2). <KEKSITTY NIMI> on kontraindikoitu potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. 4.3).

Lapsipotilaat: <KEKSITTY NIMI>-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. 6.1).

Aktiivinen ulkustauti tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, jotka ovat saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkosihottuman tai allergiatyypisiä oireita käytettyään asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä mukaanlukien COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) –inhibiittoreita.

Raskauden kolmas trimesteri ja imetys (ks. 4.6 ja 5.3).

Maksan toimintahäiriö.

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Vaikea-asteinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska rofekoksibin sekä muiden syklo-oksigenaasi 2 –inhibiittoreiden ja tulehduskipulääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enemmän suurempia annoksia käytettäessä, on potilaita tarkkailtava annosta suurennettaessa. Jos toivottua tehon lisäystä ei saada, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. 4.2).

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (maha-suolikanavan perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita rofekoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin vaara saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten vaara kasvaa, kun rofekoksibia, jotain muuta COX 2 –inhibiittoria tai tulehduskipulääkettä käytetään yhdessä (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa.

COX 2 -selektiiviset inhibiittorit eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Koska rofekoksibi ei estä verihiutaleiden aggregaatiota, mahdollista trombosittejä estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihappo) ei pidä lopettaa. Tarpeen vaatiessa on harkittava sen aloittamista potilaille, jotka ovat vaarassa saada tai joilla on aikaisemmin ollut kardiovaskulaarisia tai muita tromboottisia sairauksia (sydäninfarkti, angina pectoris, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriöt, aivoiskemia) tai joille on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perifeerinen verisuonileikkaus. On kuitenkin otettava huomioon, että käytettäessä rofekoksibia 25 mg yhdessä pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) kanssa endoskooppisia haavaumia esiintyy enemmän kuin käytettäessä asetyylisalisyylihappoa yksinään (ks. 4.5 ja 5.1).

Lääkettä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus COX 2 -selektiivisten inhibiittorien edellä esitetyn farmakodynaamisen ominaisuuden vuoksi. Asianmukaisesti toimenpiteisiin on ryhdyttävä ja harkittava rofekoksibihoidon lopettamista, jos näiden potilaiden tilassa on havaittavissa oireitten pahenemista.

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Siksi rofekoksibin antaminen potilaalle, jolla munuaisperfuusio on heikentynyt, voi vähentää prostaglandiinien

muodostusta ja sitä kautta huonontaa munuaisten verenvirtausta ja munuaistoimintaa. Vaara on suurin potilailla, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompensoitio tai maksakirroosi. Tällaisten potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa rofekoksibihoitoa potilaalle, jolla on huomattava nestevajaus. Potilaan nestetasapainon palauttaminen on suositeltavaa ennen rofekoksibihoidon aloittamista.

Rofekoksibia käytävillä potilailla on havaittu nesteretentiota, turvotuksia ja hypertensiota. Nämä vaikutukset näyttäivät olevan suhteessa annokseen ja niitä esiintyy enemmänkin rofekoksibin jatkuvan käytön yhteydessä ja käytettäessä suurempia terapeuttisia annoksia. Rofekoksibihoitoon liittyvää verenpaineen kohoamista on raportoitu samassa määrin tai satunnaisesti vähän useammin kuin mitä joidenkin muiden vastaavina annoksina käytettyjen tulehduskipulääkkeiden yhteydessä. Koska rofekoksibihoito saattaa aiheuttaa nesteretentiota, lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Rofekoksibin antaminen näille potilaille tulee aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella (ks. 4.5).

Annettaessa rofekoksibia iäkkäälle potilaalle tai potilaalle, jolla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, tulee potilasta seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla (ks. 4.2 ja 4.3).

Vakavia ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien rofekoksibin, kliinisen käytön yhteydessä (ks. 4.8). Yliherkkyysoireita (anafylaksia, angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet rofekoksibia (ks. 4.8). Rofekoksibihoito on keskeytettävä heti, kun ensimmäiset yliherkkyysoireet ilmaantuvat.

Rofekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa antikoagulanttia (ks. 4.5).

Rofekoksibia kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään estävän syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 4.6, 5.1 ja 5.3).

Kliinisissä nivelrikkotutkimuksissa noin yhdellä prosentilla rofekoksibihoitoa saaneista potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna). Potilasta, jolla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai merkkejä, tai jolla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata epänormaalien maksan toimintakokeiden havaitsemiseksi. Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat jatkuvasti epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia normaaliarvojen ylärajaan verrattuna), rofekoksibihoito tulee lopettaa.

Lapsipotilaat: Rofekoksibia ei ole tutkittu lapsilla, joten sitä tulee antaa vain aikuisille.

<KEKSITTY NIMI>-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät interaktiot

Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville potilaille annettiin 25 mg rofekoksibia vuorokaudessa, tromboplastiiniaika (INR) piteni noin 8 %. Potilailla, jotka käyttivät kliinisiä annoksia rofekoksibia samanaikaisesti varfariinin kanssa, on ilmoitettu esiintyneen

tromboplastiiniajan (INR) pitenemistä, minkä vuoksi varfariinihoito keskeytettiin. Osassa tapauksista tämä edellytti antikoagulanttihoidon lopettamista. Potilailla, jotka käyttivät rofekoksibia ja fluindioni-antikoagulanttia, on ilmoitettu esiintyneen yksittäisinä tapauksina tromboplastiiniajan (INR) pidentymistä. Tämän vuoksi suun kautta annosteltavia antikoagulantteja saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) tulee seurata tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana rofekoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. 4.4).

Kun lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastaville potilaille annettiin 25 mg rofekoksibia vuorokaudessa samanaikaisesti ACE-estäjän (benatsepriili, 10-40 mg/vrk) kanssa neljän viikon ajan, verenpainetta alentava vaikutus väheni hieman (keskivaltimopaine lisääntyi keskimäärin 2,8 mmHg) verrattuna pelkkään ACE-estäjähoitoon. Muiden syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden tavoin ACE-estäjän ja rofekoksibin samanaikainen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille saattaa joissakin tapauksissa edelleen heikentää munuaisten toimintaa. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä interaktiot tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja ACE-estäjää.

Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös heikentää beetasalpaajien ja diureettien antihypertensiivistä vaikutusta sekä diureettien muita vaikutuksia. Rofekoksibin mahdollisista interaktioista beetasalpaajien tai diureettien kanssa ei ole tutkimustuloksia.

Vakaassa tilassa 50 mg rofekoksibia kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut pienen asetyylisalisyylihappoannoksen trombositteja estävään vaikutukseen. Suurempien asetyylisalisyylihappoannosten tai muiden tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä rofekoksibin kanssa tulee välttää.

Käytettäessä rofekoksibia 25 mg ja pientä annosta (81 mg) asetyylisalisyylihappoa samanaikaisesti endoskooppisten haavaumien määrää lisääntyy enemmän kuin käytettäessä pientä asetyylisalisyylihappoannosta yksinään (ks. 5.1).

Siklosporiinin tai takrolimuusin antaminen samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti rofekoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

Farmakokinetiikkaan liittyvät interaktiot

Rofekoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä litiumin pitoisuutta plasmassa. Rofekoksibin kliinisen käytön yhteydessä on raportoitu plasman litiumarvojen nousua.

Kun potilaille, jotka saivat kerran viikossa 7,5-20 mg metotreksaattia nivelreuman hoitoon, annettiin rofekoksibia 12,5, 25 tai 50 mg:n annos kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, sillä ei ollut vaikutusta potilaiden plasman metotreksaattipitoisuuksiin ($AUC_{(0-24\text{ h})}$). Kun 7,5-15 mg metotreksaattia viikossa saaville nivelreumapotilaille annettiin kymmenen vuorokauden ajan kerran vuorokaudessa 75 mg rofekoksibia (3-6 -kertainen annos nivelrikon hoitoon suositeltuihin annoksiin verrattuna), potilaiden plasman metotreksaattipitoisuudet ($AUC_{(0-24\text{ h})}$) lisääntyivät 23 %. Metotreksaatin toksisten vaikutusten asianmukaista seurantaa tulee harkita, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti rofekoksibia ja metotreksaattia.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu interaktiota digoksiinin kanssa. Kuitenkin potilaita, joilla on korkea digoksiinimyrkytyksen riski, on seurattava annettaessa rofekoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti.

Rofekoksibin ja varfariinin sekä rofekoksibin ja teofylliinin interaktioista *in vivo* saadut tiedot viittaavat siihen, että rofekoksibilla saattaa olla vähäinen sytokromia P1A2 inhiboiva vaikutus. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromin P1A2 välityksellä (esim. takriini, tsileutoni, olantsapiini ja

klotsapiini). Kun rofekoksibia 12,5, 25 tai 50 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan saaneille terveille henkilöille annettiin yksi 300 mg:n annos teofylliiniä, plasman teofylliinipitoisuudet (AUC_(0-∞)) kohosivat 38-60 %. Plasman teofylliinipitoisuuksien riittävää seuranta on harkittava kun rofekoksibihoito aloitetaan tai sitä muutetaan potilailla, jotka saavat teofylliiniä.

Rofekoksibin kykyä inhiboida tai indusoida sytokromi P3A4 -aktiivisuutta ihmisessä selvitettiin tutkimuksessa, jossa koehenkilöt saivat joko midatsolaamia suun kautta tai erytromysiiniä laskimoon, minkä jälkeen analysoitiin uloshengitysilma. Rofekoksibi (25 mg/vrk 12 vuorokauden ajan) indusoi vähäisessä määrin midatsolaamin sytokromi P3A4 -välitteistä metaboliaa siten, että midatsolaamin pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pieneni 30 %. Pieneneminen johtui todennäköisesti rofekoksibin aikaansaaman suolen sytokromin P3A4 induktion aiheuttamasta lisääntyneestä ensikierron metaboliasta. Rofekoksibi (75 mg/vrk 14 vuorokauden ajan) ei vaikuttanut merkittävästi erytromysiinin demetylaatioon plaseboon verrattuna, mikä osoittaa, ettei maksan sytokromin P3A4 induktiota tapahtunut.

Vaikka rofekoksibi indusoi vähäisessä määrin suolen sytokromi P3A4 -aktiivisuutta, tällä ei oleteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta ensisijaisesti sytokromin P3A4 välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa käytettäessä samanaikaisesti sytokromin P3A4 substraatteja.

Lääkeaineinteraktiotutkimuksissa rofekoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi prednisonin/prednisolonin eikä ehkäisytablettien (etinyyliestradioli:noretisteroni 35:1) farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimusten perusteella rofekoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromeja P450 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1, joskaan *in vivo* -tutkimuksia aiheesta ei ole tehty.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset rofekoksibin farmakokinetiikkaan

Rofekoksibin pääasiallinen metaboliareitti on pelkistyminen *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibiksi (niiden hydroksihapoiksi). Sytokromi P -välitteinen metaboloituminen ei ole rofekoksibin tärkein aineenvaihduntareitti, jollei läsnä ole voimakkaita sytokromi P450 -entsyymien induktoreita.

Kun rofekoksibia ja voimakasta sytokromi P -entsyymien induktoria, rifampisiinia, annettiin samanaikaisesti, rofekoksibin pitoisuudet plasmassa vähenivät kuitenkin noin 50 %. Näin ollen suurimman suositellun rofekoksibiannoksen käyttöä kummankin indikaation yhteydessä on syytä harkita, kun potilaalle annetaan rofekoksibia samanaikaisesti voimakkaan maksametabolian induktorin kanssa.

Ketokonatsolin (voimakas sytokromin P3A4 inhibiittori) antaminen ei vaikuttanut rofekoksibin farmakokinetiikkaan plasmassa. Simetidiini ja antasidit eivät vaikuta kliinisesti merkittävässä määrin rofekoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Rofekoksibia kuten ei muitakaan lääkeaineita, joiden tiedetään estävän syklo-oksigenaasi 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 5.1).

Rofekoksibin käyttö on kontraindikoitu raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, sillä kuten muutkin tunnetut prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet se saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen (ks. 4.3).

Rofekoksibin käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu asianmukaisissa, hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joten sitä ei tule käyttää raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana ellei lääkkeestä mahdollisesti potilaalle saatava hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti

aiheutuva vaara (ks. 5.3).

Imetys

Rofekoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Rofekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Rofekoksibia käyttävien naisten ei pidä imettää (ks. 4.3 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan tulee pidättäytyä autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos hänellä esiintyy pyörrytystä, huimausta tai uneliaisuutta rofekoksibin käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin turvallisuutta on selvitetty noin 11 800 ihmisellä.

Rofekoksibia annettiin kliinisissä analgesiatutkimuksissa noin 1200 potilaalle. Potilailla, joille annettiin kliinisissä analgesiatutkimuksissa rofekoksibia 50 mg tai 25 mg yhdestä viiteen päivään, raportoitiin seuraavia haittavaikutuksia, joiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin 1 % ja suurempi kuin plaseboa saaneilla potilailla: pyörrytys, ripuli, hikoilu, ruoansulatushäiriöt.

Rofekoksibia annettiin kliinisissä nivelrikko- ja nivelreumatutkimuksissa noin 9800 potilaalle. Seuraavia haittavaikutuksia on todettu näissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat 12,5 mg tai 25 mg rofekoksibia enimmillään kuuden kuukauden ajan, tai lääkkeen kliinisen käytön yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli rofekoksibia saaneiden ryhmässä suurempi kuin plaseboryhmässä.

[Erittäin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1000), erittäin harvinaiset (< 1/10 000) mukaanlukien yksittäiset raportit].

Veri- ja imukudos:

Yleiset: hematokriitin lasku

Melko harvinaiset: hemoglobiinin lasku, erytrosyyttien lasku, leukosyyttien lasku

Erittäin harvinaiset: aplastinen anemia, pansytopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Erittäin harvinaiset: yliherkkyysoireet, mukaanlukien angioödeema, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinaiset: painon nousu

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset: masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

Erittäin harvinaiset: ahdistuneisuus, sekavuus, aistiharhat

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: unettomuus, uneliaisuus, huimaus

Erittäin harvinaiset: epilepsian paheneminen, parestesiat, aseptinen meningiitti

Silmät:

Erittäin harvinaiset: näön hämärtyminen

Korvat, nenä ja nielu:

Melko harvinaiset: tinnitus

Sydän:

Harvinaiset: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erittäin harvinaiset: sydämentykytys, sydäninfarkti, keuhkoödeema

Verisuonisto:

Yleiset: kohonnut verenpaine

Hyvin harvinaiset: aivoverenvuoto, hypertensiivinen kriisi, vaskuliitti

Hengitystie-elimistö:

Melko harvinaiset: hengenahdistus

Erittäin harvinaiset: bronkospasmit

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: vatsakipu, närästys, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia

Melko harvinaiset: vatsan turvotus, ummetus, suun haavaumat, oksentelu, ilmavaivat, happorefluksi

Harvinaiset: mahahaava, maha-suolikanavan perforaatio ja verenvuoto (lähinnä iäkkäillä potilailla), gastriitti

Erittäin harvinaiset: tulehduksellisen suolistosairauden paheneminen, paksusuolentulehdus, haimatulehdus

Maksan ja sapen toiminnan häiriöt:

Yleiset: ALATin nousu, ASATin nousu

Melko harvinaiset: AFOSin nousu

Erittäin harvinaiset: maksatoksisuus, mukaanlukien hepatiitti, johon voi liittyä keltaisuutta, maksan vajaatoiminta

(ks. 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: kutina, ihottuma

Melko harvinaiset: atooppinen ekseema

Erittäin harvinaiset: hiustenlähtö, valoherkkyys, nokkosihottuma, iho- ja limakalvohaitat sekä vakavat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Tuki- ja liikuntaelimistö:

Melko harvinaiset: lihaskrampit

Munuaiset ja virtsatie-elimet:

Melko harvinaiset: seerumin urean nousu, seerumin kreatiniinin nousu, proteiuria

Erittäin harvinaiset: hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriöt, mm. munuaisten vajaatoiminta, mikä tavallisesti korjaantuu, kun hoito lopetetaan (ks. 4.4), interstitiaalfriitti

Sukuelinten häiriöt:

Erittäin harvinaiset: kuukautishäiriöt

Yleisoireet ja annostuspaikkaan liittyvät:

Yleiset: turvotus tai nestetentio

Melko harvinaiset: voimattomuus/väsymys, rintakipu.

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset olivat samankaltaisia potilailla, jotka saivat rofekoksibia vuoden ajan tai kauemmin.

Muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu nefroottista syndroomaa eikä sitä voida sulkea pois rofekoksibinkaan osalta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin antaminen enimmillään 1000 mg:n kerta-annoksena ja enimmillään 250 mg:n vuorokausiannoksena 14 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkitseviä toksisia vaikutuksia.

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin toimenpitein, esim. poistaa imeytymätön lääke mahalaukun kautta, seurata potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittaa elintoimintoja tukeva hoito.

Rofekoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä; rofekoksibin poistumisesta verestä peritoneaalidialyysissä ei tiedetä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit

ATC-koodi MO1AH02

Rofekoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) inhibiittori.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanooidien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaimien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaimien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Tilastollisesti merkitsevää syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota ei ole todettu ihmisellä millään rofekoksibiannoksella. *In vitro* -tutkimusten perusteella syklo-oksigenaasi 1 saattaisi inhiboitua, jos rofekoksibia annetaan pitkäaikaisesti yli 250 mg/vrk.

Rofekoksibin anti-inflammatoriset vaikutukset on osoitettu tavanomaisin koe-eläinmallein, joita käytetään tutkittaessa tulehduskipulääkkeitä.

Kaikissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa rofekoksibi inhiboi annosvasteisesti syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymiä siten, että 12,5 mg/vrk ja 25 mg/vrk inhiboivat sitä noin 70-prosenttisesti ja 375 mg/vrk ja 1000 mg:n kerta-annos noin 95-prosenttisesti verrattuna plaseboon. Mitään annosvasteista syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota plaseboon verrattuna ei todettu. Rofekoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä, eikä se vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Laajassa nivelreumapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (noin 8000 potilasta) on verrattu rofekoksibin (50 mg kerran vuorokaudessa, kaksi kertaa suurin pitkäaikaishoitoon suositeltu annos) ja naprokseenin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta pitkäaikaishoidossa. Vakavien kardiovaskulaaristen tromboembolisten haittatapahtumien määrä oli naprokseenia saaneilla potilailla merkitsevästi alhaisempi kuin potilailla, joita hoidettiin rofekoksibilla: 0.70 ja 1.67 tapausta 100 potilasvuotta kohden. Joidenkin COX 1 -entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden ja COX 2 -selektiivisten estäjien vaikutus verihiutaleiden toimintaan on erilainen. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä potilailla, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. (Ks. 4.4.) COX 2 -selektiiviset inhibiittorit vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiutaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibi lievitti akuuttia kipua hammastoimenpiteiden ja ortopedisten leikkausten jälkeen sekä primaarisessa dysmenorreassa. Rofekoksibin analgeettinen vaikutus alkoi 45 minuutin kuluessa 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja kesti jopa 24 tuntia. Kliinisissä moniannostutkimuksissa, joissa potilaat saivat rofekoksibia ortopedisen leikkauksen jälkeiseen kipuun sekä primaarisesta dysmenorreasta johtuvaan kipuun aina viiteen vuorokauteen saakka, 50 mg:n aloitusannoksen jälkeen annettu 25-50 mg rofekoksibia kerran vuorokaudessa lievitti tehokkaasti kipua. Ortopedisten leikkausten jälkeistä kipua koskeneessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin keskivaikeaa tai vaikeaa kipua suuren ortopedisen leikkauksen (esim. polvi- tai lonkkaproteesin asennuksen) jälkeen ja johon otettiin 218 potilasta, joista 20 %:lla oli vaikea kipu ennen lääkkeen antamista, rofekoksibin käyttö vähensi merkittävästi narkoottisten aineitten käyttöä plaseboon verrattuna. Rofekoksibia ei ole tutkittu puhtaasti viskeraalista kipua mittaavilla malleilla tai suurissa vatsan alueen tai rintakehän leikkauksissa.

Kahta nivelrikkopotilaille tehtyä 24 viikon endoskooppitutkimusta koskeneen etukäteen määritellyn yhteisanalyysin mukaan niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin endoskopiassa maha-pohjukaissuolihaava 12 viikon kuluttua tutkimuksen alusta, oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko lääkityksenä plasebo, rofekoksibi 25 mg/vrk vai rofekoksibi 50 mg/vrk. Kummassakin tutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan kumulatiivinen ilmaantuvuus 12 ja 24 viikon aikana oli merkittävästi pienempi rofekoksibia saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat ibuprofeenia 2400 mg/vrk.

Lisäksi nivelrikkopotilaille tehdyssä 12-viikon endoskooppitutkimuksessa endoskopiassa todettujen maha-pohjukaissuolihaavaumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli merkittävästi suurempi potilailla, jotka saivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa (81 mg) ja 25 mg rofekoksibia kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka saivat vain pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) kerran vuorokaudessa, mutta ilmaantuvuus oli yhtä suuri potilailla, jotka saivat pelkkää ibuprofeenia 2400 mg vuorokaudessa. Endoskooppisia haavaumia todettiin kaksi kertaa useammin 65-vuotiaissa ja tätä vanhemmissa potilaissa kuin nuoremmissa potilaissa, kun he saivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa yhdessä rofekoksibin kanssa. Tutkimuksia ei ole tehty potilaille, jotka saavat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa yhdessä ibuprofeenin kanssa.

Kahdeksaa kliinistä tutkimusta koskeneen etukäteen määritellyn yhteisanalyysin mukaan diagnosoitujen maha-suolikanavan yläosan perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli merkittävästi pienempi rofekoksibihoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat jotakin vertailulääkkeenä ollutta tulehduskipulääkettä (diklofenaakkia 50 mg kolme kertaa vuorokaudessa, ibuprofeenia 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa tai nabumetonia 1500 mg vuorokaudessa. Näihin tuloksiin vaikuttivat ensisijaisesti ibuprofeenilla, annoksena 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa, saadut tulokset). Näissä tutkimuksissa todettiin 50 mg:n rofekoksibiannosta käytettäessä enemmän perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja kuin 25 mg:n annosta käytettäessä. Perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja esiintyi kuitenkin vähemmän kuin mitä vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä. Näistä tutkimuksista saatuja yhdistettyjä tietoja käytettiin vertailuna. Tutkimuksen keskeyttäminen maha-suolikanavaan liittyneiden haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa rofekoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa 12 kuukauden aikana. Etukäteen määriteltyjen, lääkityksestä johtuvien, maha-suolikanavaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuudet olivat pienemmät rofekoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa 12 kuukauden aikana; ero oli suurempi ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Vastaava perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen ilmaantuvuuden väheneminen havaittiin laajassa nivelreumapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (n. 8000 potilasta). Asetyyilisalisyylihappoa kardiovaskulaariseen profylaksiaan tarvitsevat potilaat eivät osallistuneet tutkimukseen. Rofekoksibi (50 mg kerran vuorokaudessa, kaksi kertaa suurin suositeltu annos) verrattuna naprokseeniin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) vähensi merkittävästi maha-suolikanavaan liittyvien tapahtumien määrää: perforaatiot, haavaumat ja verenvuodot (2,08 vs. 4,49 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden), vaikeat perforaatiot, haavaumat ja verenvuodot (0,59 vs. 1,37 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja ylemmän- tai alemman maha-suolikanavan verenvuodot (1,15 vs. 3,04 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suositteluna 25 mg:n ja 50 mg:n annoksina suun kautta annettuna rofekoksibi imeytyy hyvin. Valmisteen keskimääräinen hyötyosuus suun kautta annettaessa on noin 93 %. Kun paastonneille aikuisille annettiin valmistetta 25 mg kerran vuorokaudessa ja lääkkeen kinetiikka oli saavuttanut vakaan tilan, huippupitoisuus plasmassa (geometrinen keskiarvo $C_{\max} = 0,305$ mikrog/ml) todettiin noin kaksi-neljä tuntia ($T_{\max}$) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{24h}) geometrinen keskiarvo oli 3,87 mikrog h/ml.

Samanaikainen ruokailu ei vaikuta rofekoksibin farmakokinetiikkaan.

Jakaantuminen

Kun rofekoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05-25 mikrog/ml, noin 85 % rofekoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Rofekoksibin jakaantumistilavuus (V_{dss}) ihmisessä on noin 100 litraa (noin 1,55 l/kg).

Rofekoksibi läpäisee rotan ja kaniinin istukan sekä rotan veri-aivoesteen.

Metaboloituminen

Rofekoksibi metaboloituu voimakkaasti, siten että noin 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Rofekoksibin pääasiallinen metaboliareitti on pelkistyminen maksassa *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibiksi (niiden hydroksihapoiksi), ei siis hapettuminen sytokromi P450 -entsyymien avulla.

Ihmisellä on todettu kuusi rofekoksibin metaboliittia. Päämetaboliitteja olivat *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibi (niiden hydroksihapot), jotka muodostivat noin 56 % virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta, sekä 5-hydroksiglukuronidimetaboliitti, joka muodosti lisäksi 9 % radioaktiivisuudesta. Päämetaboliiteilla joko ei ollut lainkaan mitattavissa olevaa syklo-oksigenaasia inhiboivaa aktiivisuutta, tai niillä oli heikko syklo-oksigenaasi 2:ta inhiboiva aktiivisuus.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin suun kautta 125 mg radioaktiivisesti merkittyä rofekoksibia, 72 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan mukana ja 14 % ulosteiden mukana.

Rofekoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun rofekoksibia annetaan 25 mg kerran vuorokaudessa, plasman rofekoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan neljässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 1,7, jota vastaava kumulaation puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Annoksen ollessa 25 mg rofekoksibin arvioitu plasmapuhdistuma on noin 120 ml/min.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä

Iäkkäät potilaat: Lääkkeen farmakokinetiikka on samankaltainen iäkkäillä (65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla) ja nuoremmilla potilailla. Systeeminen altistus on noin 30 % suurempi iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla.

Sukupuoli: Rofekoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Maksan vajaatoiminta: Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 5-6) sairastavilla kirroosipotilailla, jotka olivat saaneet 25 mg:n kerta-annoksen rofekoksibia, kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 7-9) sairastavilla potilailla keskimääräinen AUC-arvo oli noin 69 % suurempi kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä yli 9) sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä eikä farmakokineettisiä tutkimuksia (ks. 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Rofekoksibin farmakokinetiikka 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkittävästi erilainen loppuvaiheeseen edennyttä munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla ja

terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli vähäinen (dialyysipuhdistuma noin 40 ml/min) (ks. 4.3 ja 4.4).

Lapsipotilaat: Rofekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tutkimusten mukaan rofekoksibi ei ole genotoksinen, mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Rotilla tehdyssä rofekoksibin pitkäaikaistoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa rofekoksibi aiheutti suolistohaavaumia annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli vastaava tai hiukan suurempi kuin ihmiselle nivelrikon pitkäaikaishoidossa annettavan terapeutin annoksen aikaansaama systeeminen altistus. Altistus, joka oli moninkertainen ihmisellä saatavaan terapeutiseen pitoisuuteen verrattuna, aiheutti rotalla munuaistubulusten basofiliaa ja suurempi altistus munuaispapillan nekroosia. Suurella altistuksella myös koirilla todettiin poikkeavuuksia munuaisissa ja maha-suolikanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rofekoksibi (annos enintään ihmiselle suositeltu vuorokausiannos systeemisen altistuksen perusteella laskettuna) huononsi rotan hedelmällisyyttä ja lisäsi alkioiden ja sikiöiden kuolleisuutta. Lisäksi todettiin lääkkeestä johtuva ductus arteriosuksen läpimitan pieneneminen, mikä on tunnettu tulehduskipulääkkeisiin liittyvä havainto. Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään poikkeavuuksia kehityksessä jopa 50 mg/kg/vrk annoksilla (rotilla tämä vastaa noin 10-kertaista ihmiselle suositeltua annosta systeemisen altistuksen perusteella laskettuna). (Ks. 4.3 ja 4.6). Kaniineilla ei kuitenkaan tutkittu metaboliitteja, joten kaniineilla saatujen tulosten kliinistä merkitystä on vaikea arvioida.

Tutkimuksessa, jossa poikaset annettiin sijaisemon imetettäväksi, poikasilla todettiin myrkytysvaikutuksia, jotka luultavasti johtuivat poikasten altistumisesta lääkeaineelle emojen maidon kautta (ks. 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiipropyyliselluloosa, kroscarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, keltainen rautaoksidi (E 172) ja 50 mg:n tableteissa myös punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei erityisiä tietoja.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkymätön PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 2 (ainoastaan 50 mg:n vahvuus), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20 tai 30 tablettia.

Läpinäkymätön PVC/alumiiniläpipainopakkaus ("unit dose"), jossa on 50 tai 500 tablettia.

Valkoinen, pyöreä HDPE-purkki, jossa on valkoinen polypropyleenistä valmistettu ei-lapsiturvallinen korkki ja jossa on 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täydennetään maakohtaisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täydennetään maakohtaisesti.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään maakohtaisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään maakohtaisesti.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 12,5 mg tabletti

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg tai 25 mg rofekoksibia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

12,5 mg:n tabletti: Vaalea, pyöreä, matala kuppimainen tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä 'MSD 74' ja toisella puolella '<KEKSITTY NIMI>'.>

25 mg:n tabletti: Keltainen, pyöreä tabletti, jonka <toisella puolella on merkintä 'MSD 110' ja toisella puolella '<KEKSITTY NIMI>'.>

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelrikon tai nivelreuman oireiden hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

<KEKSITTY NIMI> annetaan suun kautta.

<KEKSITTY NIMI> voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen.

<KEKSITTY NIMI>-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samaa vaikuttavaa ainetta, rofekoksibia, sisältävien valmisteiden kanssa.

Nivelrikko

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa. Jos tämä annos ei ole riittävä lievittämään joidenkin potilaiden oireita, saattaa annoksen lisääminen 25 mg:an kerran vuorokaudessa lisätä tehoa. 25 mg:n vuorokausiannosta ei pitäisi ylittää.

12,5 mg:n vuorokausiannosta varten on saatavilla myös 12,5 mg:n tabletti.

Nivelreuma

Suosittelu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa. Nivelreumapotilailla 50 mg:n vuorokausiannos ei saanut aikaan merkittävää lisätehoa verrattuna 25 mg:n vuorokausiannokseen. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 25 mg.

25 mg:n vuorokausiannosta varten on saatavilla myös 25 mg:n tabletti.

Iäkkäät potilaat: iäkkäiden (yli 65-vuotiaiden) potilaiden hoito tulisi aloittaa pienemmällä annoksella (12,5 mg vuorokaudessa). Lisättäessä iäkkään potilaan vuorokausiannosta 12,5 mg:sta 25 mg:an tulee noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta: poikkeavan annostuksen käyttö ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -pistemäärä 5-6). Pienintä suositeltua annosta, 12,5 mg kerran

vuorokaudessa, ei pidä ylittää potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -pistemäärä 7-9 tai seerumin albumiini 25-35 g/l). Erityisesti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa, joten varovaisuutta on noudatettava (ks. 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: poikkeavan annostuksen käyttö ei ole tarpeen nivelrikkopotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-80 ml/min (ks. 4.4 ja 5.2). Tällä hetkellä on saatavilla vain vähän tietoja niiden nivelreumapotilaiden hoidosta, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-80 ml/min.

Lapsipotilaat: <KEKSITTY NIMI>-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. 6.1).

Aktiivinen ulkustauti tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, jotka ovat saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkosihottuman tai allergiatyypisiä oireita käytettyään asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä mukaanlukien COX 2 (syklo-oksigenaasi 2) –inhibiittoreita.

Raskauden kolmas trimesteri ja imetys (ks. 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini alle 25 g/l tai Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10).

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Vaikea-asteinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska rofekoksibin sekä muiden syklo-oksigenaasi 2 –inhibiittoreiden ja tulehduskipulääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enemmän suurempia annoksia käytettäessä, on potilaita tarkkailtava annosta suurennettaessa. Jos toivottua tehon lisäystä ei saada, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. 4.2).

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (maha-suolikanavan perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita rofekoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin vaara saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten vaara kasvaa, kun rofekoksibia, jotain muuta COX 2 –inhibiittoria tai tulehduskipulääkettä käytetään yhdessä (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa.

COX 2 -selektiiviset inhibiittorit eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Koska rofekoksibi ei estä verihiutaleiden aggregaatiota, mahdollista trombosittejä estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihapo) ei pidä lopettaa. Tarpeen vaatiessa on harkittava sen aloittamista potilaille, jotka ovat vaarassa saada tai joilla on aikaisemmin ollut kardiovaskulaarisia tai muita tromboottisia sairauksia (sydäninfarkti, angina pectoris, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriöt, aivoiskemia) tai joille on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perifeerinen verisuonileikkaus. On kuitenkin otettava huomioon, että käytettäessä rofekoksibia 25 mg yhdessä pienen asetyylisalisyylihapoannoksen (81 mg) kanssa endoskooppisia haavaumia esiintyy enemmän kuin käytettäessä asetyylisalisyylihappoa yksinään (ks. 4.5 ja 5.1).

Lääkettä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus COX 2 -selektiivisten inhibiittorien edellä esitetyn farmakodynaamisen ominaisuuden vuoksi. Asianmukaisesti toimenpiteisiin

on ryhdyttävä ja harkittava rofekoksibihoidon lopettamista, jos näiden potilaiden tilassa on havaittavissa oireitten pahenemista.

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Siksi rofekoksibin antaminen potilaalle, jolla munuaisperfuusio on heikentynyt, voi vähentää prostaglandiinien muodostusta ja sitä kautta huonontaa munuaisten verenvirtausta ja munuaistoimintaa. Vaara on suurin potilailla, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompenzaatio tai maksakirroosi. Tällaisten potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa rofekoksibihoitoa potilaalle, jolla on huomattava nestevajaus. Potilaan nestetasapainon palauttaminen on suositeltavaa ennen rofekoksibihoidon aloittamista.

Rofekoksibia käyttävillä potilailla on havaittu nesteretentiota, turvotuksia ja hypertensiota. Nämä vaikutukset näyttävät olevan suhteessa annokseen ja niitä esiintyy enemmänkin rofekoksibin jatkuvan käytön yhteydessä ja käytettäessä suurempia terapeuttisia annoksia. Rofekoksibihoitoon liittyvää verenpaineen kohoamista on raportoitu samassa määrin tai satunnaisesti vähän useammin kuin mitä joidenkin muiden vastaavina annoksina käytettyjen tulehduskipulääkkeiden yhteydessä. Koska rofekoksibihoito saattaa aiheuttaa nesteretentiota, lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Rofekoksibin antaminen näille potilaille tulee aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella. (ks. 4.5).

Annettaessa rofekoksibia iäkkäälle potilaalle tai potilaalle, jolla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, potilasta tulee seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Vakavia ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysia on raportoitu tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien rofekoksibin, kliinisen käytön yhteydessä (ks. 4.8). Yliherkkyysoireita (anafylaksia, angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet rofekoksibia (ks. 4.8). Rofekoksibihoito on keskeytettävä heti, kun ensimmäiset yliherkkyysoireet ilmaantuvat.

Rofekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa antikoagulanttia (ks. 4.5).

Rofekoksibia kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään estävän syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 4.6, 5.1 ja 5.3).

Kliinisissä tutkimuksissa noin yhdellä prosentilla rofekoksibihoitoa saaneista potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna).

Potilasta, jolla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai merkkejä, tai jolla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata pysyvästi epänormaalien maksan toimintakoe tulosten havaitsemiseksi. Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat jatkuvasti epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia normaaliarvojen ylärajaan verrattuna), rofekoksibihoito tulee lopettaa.

Lapsipotilaat: Rofekoksibia ei ole tutkittu lapsilla, joten sitä tulee antaa vain aikuisille.

<KEKSITTY NIMI>-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät interaktiot

Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville potilaille annettiin 25 mg rofekoksibia vuorokaudessa, tromboplastiiniaika (INR) piteni noin 8 %. Potilailla, jotka käyttivät kliinisiä annoksia rofekoksibia samanaikaisesti varfariinin kanssa, on ilmoitettu esiintyneen tromboplastiiniajan (INR) pitenemistä, minkä vuoksi varfariinihoito keskeytettiin. Osassa tapauksista tämä edellytti antikoagulanttihoidon lopettamista. Potilailla, jotka käyttivät rofekoksibia ja fluindioni-antikoagulanttia, on ilmoitettu esiintyneen yksittäisinä tapauksina tromboplastiiniajan (INR) pidentymistä. Tämän vuoksi suun kautta annosteltavia antikoagulantteja saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) tulee seurata tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana rofekoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. 4.4).

Kun lievää tai keskivaikeaa hypertensiota sairastaville potilaille annettiin 25 mg rofekoksibia vuorokaudessa samanaikaisesti ACE-estäjän (benatsepriili, 10-40 mg/vrk) kanssa neljän viikon ajan, verenpainetta alentava vaikutus väheni hieman (keskivaltimopaine lisääntyi keskimäärin 2,8 mmHg) verrattuna pelkkään ACE-estäjähoitoon. Muiden syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden tavoin ACE-estäjän ja rofekoksibin samanaikainen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille saattaa joissakin tapauksissa edelleen heikentää munuaisten toimintaa. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä interaktiot tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja ACE-estäjää.

Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös heikentää beetasalpaajien ja diureettien antihypertensiivistä vaikutusta sekä diureettien muita vaikutuksia. Rofekoksibin mahdollisista interaktioista beetasalpaajien tai diureettien kanssa ei ole tutkimustuloksia.

Vakaassa tilassa 50 mg rofekoksibia kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut pienen asetyylisalisyylihappoannoksen trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Suurempien asetyylisalisyylihappoannosten tai muiden tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä rofekoksibin kanssa tulee välttää.

Käytettäessä rofekoksibia 25 mg ja pientä annosta (81 mg) asetyylisalisyylihappoa samanaikaisesti endoskooppisten haavaumien määrä lisääntyy enemmän kuin käytettäessä pientä asetyylisalisyylihappoannosta yksinään (ks. 5.1).

Siklosporiinin tai takrolimuusin antaminen samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti rofekoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

Farmakokinetiikkaan liittyvät interaktiot

Rofekoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä litiumin pitoisuutta plasmassa. Rofekoksibin kliinisen käytön yhteydessä on raportoitu plasman litiumarvojen nousua.

Kun potilaille, jotka saivat kerran viikossa 7,5-20 mg metotreksaattia nivelreuman hoitoon, annettiin <KEKSITTYä NIMEä> 12,5, 25 tai 50 mg:n annos kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, sillä ei ollut vaikutusta potilaiden plasman metotreksaattipitoisuuksiin ($AUC_{(0-24\text{ h})}$). Kun 7,5-15 mg metotreksaattia viikossa saaville nivelreumapotilaille annettiin kymmenen vuorokauden ajan kerran vuorokaudessa 75 mg rofekoksibia (3-6 -kertainen annos nivelrikon hoitoon suositeltuihin annoksiin verrattuna), potilaiden plasman metotreksaattipitoisuudet ($AUC_{(0-24\text{ h})}$) lisääntyivät 23 %. Metotreksaatin toksisten vaikutusten asianmukaista seuranta tulee harkita, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti rofekoksibia ja metotreksaattia.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu interaktiota digoksiinin kanssa. Kuitenkin potilaita,

joilla on korkea digoksiinimyrkytyksen riski, on seurattava annettaessa rofekoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti.

Rofekoksibin ja varfariinin sekä rofekoksibin ja teofylliinin interaktioista *in vivo* saadut tiedot viittaavat siihen, että rofekoksibilla saattaa olla vähäinen sytokromia P1A2 inhiboiva vaikutus. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromin P1A2 välityksellä (esim. takriini, tsileutoni, olantsapiini ja klotsapiini). Kun rofekoksibia 12,5, 25 tai 50 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan saaneille terveille henkilöille annettiin yksi 300 mg:n annos teofylliiniä, plasman teofylliinipitoisuudet ($AUC_{(0-\infty)}$) kohosivat 38-60 %. Plasman teofylliinipitoisuuksien riittävää seurantaa on harkittava, kun rofekoksibihoito aloitetaan tai sitä muutetaan potilailla, jotka saavat teofylliiniä.

Rofekoksibin kykyä inhiboida tai indusoida sytokromi P3A4 -aktiivisuutta ihmisessä selvitettiin tutkimuksessa, jossa koehenkilöt saivat joko midatsolaamia suun kautta tai erytromysiiniä laskimoon, minkä jälkeen analysoitiin uloshengitysilma. Rofekoksibi (25 mg/vrk 12 vuorokauden ajan) indusoi vähäisessä määrin midatsolaamin sytokromi P3A4 -välitteistä metaboliaa siten, että midatsolaamin pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pieneni 30 %. Pieneneminen johtui todennäköisesti rofekoksibin aikaansaaman suolen sytokromin P3A4 induktion aiheuttamasta lisääntyneestä ensikierron metaboliasta. Rofekoksibi (75 mg/vrk 14 vuorokauden ajan) ei vaikuttanut merkittävästi erytromysiinin demetylaatioon plaseboon verrattuna, mikä osoittaa, ettei maksan sytokromin P3A4 induktiota tapahtunut.

Vaikka rofekoksibi indusoi vähäisessä määrin suolen sytokromi P3A4 -aktiivisuutta, tällä ei oleteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta ensisijaisesti sytokromin P3A4 välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa käytettäessä samanaikaisesti sytokromin P3A4 substraatteja.

Lääkeaineinteraktiotutkimuksissa rofekoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi prednisonin/prednisolonin eikä ehkäisytablettien (etinyyliestradioli:noretisteroni 35:1) farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimusten perusteella rofekoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromeja P450 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1, joskaan *in vivo* -tutkimuksia aiheesta ei ole tehty.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset rofekoksibin farmakokinetiikkaan

Rofekoksibin pääasiallinen aineenvaihduntareitti on pelkistymisen *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibiksi (niiden hydroksihapoiksi). Sytokromi P -välitteinen metaboloituminen ei ole rofekoksibin tärkein aineenvaihduntareitti, jollei läsnä ole voimakkaita sytokromi P450 -entsyymien induktoreita.

Kun rofekoksibia ja voimakasta sytokromi P -entsyymien induktoria, rifampisiinia, annettiin samanaikaisesti, rofekoksibin pitoisuudet plasmassa vähenivät kuitenkin noin 50 %. Näin ollen 25 mg rofekoksibiannoksen käyttöä on syytä harkita, kun potilaalle annetaan rofekoksibia samanaikaisesti voimakkaan maksametabolian induktorin kanssa.

Ketokonatsolin (voimakas sytokromin P3A4 inhibiittori) antaminen ei vaikuttanut rofekoksibin farmakokinetiikkaan plasmassa. Simetidiini ja antasidit eivät vaikuta kliinisesti merkittävässä määrin rofekoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Rofekoksibia kuten ei muitakaan lääkeaineita, joiden tiedetään estävän syklo-oksigenaasi 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 5.1).

Rofekoksibin käyttö on kontraindikoitu raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, sillä kuten muutkin tunnetut prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet se saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen (ks. 4.3).

Rofekoksibin käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu asianmukaisissa, hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joten sitä ei tule käyttää raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti potilaalle saatava hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara (ks. 5.3).

Imetys

Rofekoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Rofekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Rofekoksibia käyttävien naisten ei pidä imettää (ks. 4.3 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan tulee pidättäytyä autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos hänellä esiintyy pyöräytystä, huimausta tai uneliaisuutta rofekoksibin käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin turvallisuutta on selvitetty noin 11 600 ihmisellä, joista noin 1000 on saanut valmistetta vähintään vuoden ajan.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä nivelrikko- tai nivelreumatutkimuksissa, joissa potilaat saivat 12,5 mg tai 25 mg rofekoksibia enimmillään kuuden kuukauden ajan, tai lääkkeen kliinisen käytön yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli rofekoksibia saaneiden ryhmässä suurempi kuin plaseboryhmässä.

[Erittäin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (>1/1000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1000), erittäin harvinaiset (< 1/10 000) mukaanlukien yksittäiset raportit].

Veri- ja imukudos:

Yleiset: hematokriitin lasku

Melko harvinaiset: hemoglobiinin lasku, erytrosyyttien lasku, leukosyyttien lasku

Erittäin harvinaiset: aplastinen anemia, pansytopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Erittäin harvinaiset: yliherkkyysoireet, mukaanlukien angioödeema, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinaiset: painon nousu

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset: masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

Erittäin harvinaiset: ahdistuneisuus, sekavuus, aistiharhat

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: unettomuus, uneliaisuus, huimaus

Erittäin harvinaiset: epilepsian paheneminen, parestesiat, aseptinen meningiitti

Silmät:

Erittäin harvinaiset: näön hämärtyminen

Korvat, nenä ja nielu:

Melko harvinaiset: tinnitus

Sydän:

Harvinaiset: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erittäin harvinaiset: sydämentykytys, sydäninfarkti, keuhkoödeema

Verisuonisto:

Yleiset: kohonnut verenpaine

Erittäin harvinaiset: aivoverenvuoto, hypertensiivinen kriisi, vaskuliitti

Hengitystie-elimistö:

Melko harvinaiset: hengenahdistus

Erittäin harvinaiset: bronkospasmit

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: vatsakipu, närästys, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia

Melko harvinaiset: vatsan turvotus, ummetus, suun haavaumat, oksentelu, ilmavaivat, happorefluksi

Harvinaiset: mahahaava, maha-suolikanavan perforaatio ja verenvuoto (lähinnä iäkkäillä potilailla), gastriitti

Erittäin harvinaiset: tulehduksellisen suolistosairauden paheneminen, paksusuolentulehdus, haimatulehdus

Maksan ja sapen toiminnan häiriöt:

Yleiset: ALATin nousu, ASATin nousu

Melko harvinaiset: AFOSin nousu

Erittäin harvinaiset: maksatoksisuus, mukaanlukien hepatiitti, johon voi liittyä keltaisuutta, maksan vajaatoiminta

(ks. 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: kutina, ihottuma

Melko harvinaiset: atooppinen ekseema

Erittäin harvinaiset: hustenlähtö, valoherkkyys, nokkosihottuma, iho- ja limakalvohaitat sekä vakavat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Tuki- ja liikuntaelimistö:

Melko harvinaiset: lihaskrampit

Munuaisten ja virtsatie-elimet:

Melko harvinaiset: seerumin urean nousu, seerumin kreatiniinin nousu, proteinuria

Erittäin harvinaiset: hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriöt, mm. munuaisten vajaatoiminta, mikä tavallisesti korjaantuu, kun hoito lopetetaan (ks. 4.4), interstitiaalfriitti

Sukuelinten häiriöt:

Erittäin harvinaiset: kuukautishäiriöt

Yleisoireet ja annostuspaikkaan liittyvät:

Yleiset: turvotus tai nestetentio

Melko harvinaiset: voimattomuus/väsymys, rintakipu.

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset olivat samankaltaisia potilailla, jotka saivat rofekoksibia vuoden ajan tai kauemmin.

Muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu nefroottista syndroomaa eikä sitä voida sulkea pois rofekoksibinkaan osalta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin antaminen enimmillään 1000 mg:n kerta-annoksena ja enimmillään 250 mg:n vuorokausiannoksena 14 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkitseviä toksisia vaikutuksia.

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin toimenpitein, esim. poistaa imeytymätön lääke mahalaukun kautta, seurata potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittaa elintoimintoja tukeva hoito.

Rofekoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä; rofekoksibin poistumisesta verestä peritoneaalidialyysissä ei tiedetä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit
ATC-koodi MO1 AH02

Rofekoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) inhibiittori.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostaglandiinien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaimien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaimien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Tilastollisesti merkitsevää syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota ei ole todettu ihmisellä millään rofekoksibiannoksella. *In vitro* -tutkimusten perusteella syklo-oksigenaasi 1 saattaisi inhiboitua, jos rofekoksibia annetaan pitkäaikaisesti yli 250 mg/vrk.

Rofekoksibin anti-inflammatoriset vaikutukset on osoitettu tavanomaisin koe-eläinmallein, joita käytetään tutkittaessa tulehduskipulääkkeitä.

Kaikissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa rofekoksibi inhiboi annosvasteisesti syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymiä siten, että 12,5 mg/vrk ja 25 mg/vrk inhiboivat sitä noin 70-prosenttisesti ja 375 mg/vrk ja 1000 mg:n kerta-annos noin 95-prosenttisesti verrattuna plaseboon. Mitään annosvasteista syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota plaseboon verrattuna ei todettu. Rofekoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä, eikä se vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Laajassa nivelreumapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (noin 8000 potilasta) on verrattu rofekoksibin (50 mg kerran vuorokaudessa, kaksi kertaa suurin suositeltu annos) ja naprokseenin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta pitkäaikaishoidossa. Vakavien kardiovaskulaaristen tromboembolisten haittatapahtumien määrä oli naprokseenia saaneilla potilailla merkitsevästi alhaisempi kuin potilailla, joita hoidettiin rofekoksibilla: 0.70 ja 1.67 tapausta 100 potilasvuotta kohden. Joidenkin COX 1 -entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden ja COX 2 -selektiivisten estäjien vaikutus verihiihtaleiden toimintaan on erilainen. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä potilailla, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. (Ks. 4.4.) COX 2 -selektiiviset inhibiittorit vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiihtaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Rofekoksibia on tutkittu nivelrikon oireenmukaisessa hoidossa. Lääkkeen tehoa tutkittiin ensisijaisesti vain joko lonkan tai polven niveliin, mutta tutkittavassa populaatiossa 33 %:lla potilaista oli nivelrikko myös interfalangisissa nivelissä, 21 %:lla peukalossa ja 35 %:lla selkärangassa. Rofekoksibi vähensi merkittävästi kipua nivelrikkopotilailla viikon hoidon jälkeen (ensimmäinen ajankohta, jolloin tehoa arvioitiin). Arviointia ei tehty aikaisemmin kuin yhden viikon kohdalla. Tämän vuoksi rofekoksibin $T_{\max}$ (kaksi - neljä tuntia) tulee ottaa huomioon, kun halutaan saada aikaan välittömästi alkava vaikutus.

Rofekoksibia annoksena 25 mg vuorokaudessa tutkittiin nivelreuman oireiden mukaisessa hoidossa. Nivelreumapotilaissa 25 mg:n vuorokausiannos rofekoksibia paransi huomattavasti sairauteen liittyviä vasteen mittareita, mukaanlukien kipu ja toimintakyky. Hyödylliset vaikutukset kestivät 12 viikon plasebokontrolloidun jakson ajan. Merkittävää lisätehoa ei havaittu 50 mg:n annoksella verrattuna 25 mg:n annokseen.

Kahta nivelrikkopotilaille tehtyä 24 viikon endoskooppitutkimusta koskeneen etukäteen määritellyn yhteisanalyysin mukaan niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin endoskopiassa maha-pohjukaissuolihaava 12 viikon kuluttua tutkimuksen alusta, oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko lääkityksenä plasebo, rofekoksibi 25 mg/vrk vai rofekoksibi 50 mg/vrk. Kummassakin tutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan kumulatiivinen ilmaantuvuus 12 ja 24 viikon aikana oli merkittävästi pienempi rofekoksibia saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat ibuprofeenia 2400 mg/vrk. Lisäksi nivelrikkopotilaille tehdyssä 12-viikon endoskooppitutkimuksessa endoskopiassa todettujen maha-pohjukaissuolihaavaumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli merkittävästi suurempi potilailla, jotka saivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa (81 mg) ja rofekoksibia 25 mg kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka saivat vain pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) kerran vuorokaudessa, mutta ilmaantuvuus oli yhtä suuri potilailla, jotka saivat pelkkää ibuprofeenia 2400 mg vuorokaudessa. Endoskooppisia haavaumia todettiin kaksi kertaa useammin 65-vuotiaissa ja tätä vanhemmissa potilaissa kuin nuoremmissa potilaissa, kun he saivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa yhdessä rofekoksibin kanssa. Tutkimuksia ei ole tehty potilaille, jotka saavat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa yhdessä ibuprofeenin kanssa. Nivelreumapotilailla tehdyssä 12 viikon kaksoissokko-, plasebo- ja aktiivisainekontrolloidussa endoskopiitutkimuksessa maha- ja pohjukaissuolihaavaumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 12 viikon aikana merkittävästi pienempi potilailla, jotka saivat rofekoksibia 50 mg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa suurin suositeltu annos), kuin potilailla, jotka saivat naprokseenia 500 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kahdeksaa kliinistä tutkimusta koskeneen etukäteen määritellyn yhteisanalyysin mukaan diagnosoitujen maha-suolikanavan yläosan perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli merkittävästi pienempi rofekoksibihoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat jotakin vertailulääkkeenä ollutta tulehduskipulääkettä (diklofenaakkia 50 mg kolme kertaa vuorokaudessa, ibuprofeenia 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa tai nabumetonia 1500 mg vuorokaudessa. Näihin tuloksiin vaikuttivat ensisijaisesti ibuprofeenilla, annoksena 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa, saadut tulokset). Näissä tutkimuksissa todettiin 50 mg:n rofekoksibiannosta käytettäessä enemmän perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja kuin 25 mg:n annosta käytettäessä. Perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja esiintyi kuitenkin vähemmän kuin mitä vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä. Näistä tutkimuksista saatuja yhdistettyjä tietoja käytettiin vertailuna. Tutkimuksen keskeyttäminen maha-suolikanavaan liittyneiden haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa rofekoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa 12 kuukauden aikana. Etukäteen määriteltujen, lääkityksestä johtuvien, maha-suolikanavaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuudet olivat pienemmät rofekoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa 12 kuukauden aikana; ero oli suurempi ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Vastaava perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen ilmaantuvuuden väheneminen havaittiin laajassa nivelreumapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (n. 8000 potilasta). Asetyylisalisyylihappoa kardiovaskulaariseen profylaksiaan tarvitsevat potilaat eivät osallistuneet tutkimukseen. Rofekoksibi (50 mg kerran vuorokaudessa, kaksi kertaa suurin suositeltu annos) verrattuna naprokseeniin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) vähensi merkittävästi maha-suolikanavaan liittyvien tapahtumien määrää: perforaatiot, haavaumat ja verenvuodot (2,08 vs. 4,49 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden), vaikeat perforaatiot, haavaumat ja verenvuodot (0,59 vs. 1,37 tapahtumaa 100

potilasvuotta kohden) ja ylemmän- tai alemman maha-suolikanavan verenvuodot (1,15 vs. 3,04 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suositteluna 12,5 mg ja 25 mg annoksina suun kautta annettuna rofekoksibi imeytyy hyvin. Valmisteen keskimääräinen hyötyosuus suun kautta annettaessa on noin 93 %. Kun paastonneille aikuisille annettiin valmistetta 25 mg kerran vuorokaudessa ja lääkkeen kinetiikka oli saavuttanut vakaan tilan, huippupitoisuus plasmassa (geometrinen keskiarvo $C_{\max}$ = 0,305 mikrog/ml) todettiin noin kaksi-neljä tuntia ($T_{\max}$) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{24h}) geometrinen keskiarvo oli 3,87 mikrog h/ml. <KEKSITTY NIMI>-tabletit ja <KEKSITTY NIMI>-oraalisuspensio ovat bioekvivalentteja.

Samanaikainen ruokailu ei vaikuta rofekoksibin farmakokinetiikkaan.

Jakaantuminen

Kun rofekoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05-25 mikrog/ml, noin 85 % rofekoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Rofekoksibin jakaantumistilavuus (V_{dss}) ihmisessä on noin 100 litraa (noin 1,55 l/kg).

Rofekoksibi läpäisee rotan ja kaniinin istukan sekä rotan veri-aivoesteen.

Metaboloituminen

Rofekoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että noin 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Rofekoksibin pääasiallinen aineenvaihduntatie on pelkistyminen maksassa *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibiksi (niiden hydroksihapoiksi), ei siis hapettuminen sytokromi P450 -entsyymien avulla.

Ihmisellä on todettu kuusi rofekoksibin metaboliittia. Päämetaboliitteja olivat *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibi (niiden hydroksihapot), jotka muodostivat noin 56 % virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta, sekä 5-hydroksiglukuronidimetaboliitti, joka muodosti lisäksi 9 % radioaktiivisuudesta. Päämetaboliiteilla joko ei ollut lainkaan mitattavissa olevaa syklo-oksigenaasia inhiboivaa aktiivisuutta, tai niillä oli heikko syklo-oksigenaasi 2:ta inhiboiva aktiivisuus.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin suun kautta 125 mg radioaktiivisesti merkittyä rofekoksibia, 72 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan mukana ja 14 % ulosteiden mukana.

Rofekoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun rofekoksibia annetaan 25 mg kerran vuorokaudessa, plasman rofekoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan neljässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 1,7, jota vastaava kumulaation puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Annoksen ollessa 25 mg rofekoksibin arvioitu plasmapuhdistuma on noin 120 ml/min.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä

Iäkkäät potilaat: Lääkkeen farmakokinetiikka on samankaltainen iäkkäillä (65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla) ja nuoremmilla potilailla. Systeeminen altistus on noin 30 % suurempi iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla (ks. 4.2).

Sukupuoli: Rofekoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Maksan vajaatoiminta: Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 5-6) sairastavilla kirroosipotilailla, jotka olivat saaneet 25 mg:n kerta-annoksen rofekoksibia, kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 7-9) sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet 12,5 mg rofekoksibia vuorokaudessa kymmenen päivän ajan, keskimääräinen vakaan tilan AUC-arvo oli noin 55 % suurempi kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskivaikeaa maksan

vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh -pistemäärä 7-9 tai seerumin albumiini 25-35 g/l) rofekoksibin enimmäisannos on 12.5 mg vuorokaudessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä yli 9 tai seerumin albumiini alle 25 g/l) sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä eikä farmakokineettisiä tutkimuksia (ks. 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Rofekoksibin farmakokinetiikka 50 mg kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkittävästi erilainen loppuvaiheeseen edennyttä munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla ja terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli vähäinen (dialyysipuhdistuma noin 40 ml/min) (ks. 4.3 ja 4.4).

Lapsipotilaat: Rofekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tutkimusten mukaan rofekoksibi ei ole genotoksinen, mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Rotilla tehdyssä rofekoksibin pitkäaikaistoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa rofekoksibi aiheutti suolistohaavaumia annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli vastaava tai hiukan suurempi kuin ihmisen terapeuttisen annoksen aikaansaama systeeminen altistus. Altistus, joka oli moninkertainen ihmisellä saatavaan terapeuttiseen pitoisuuteen verrattuna, aiheutti rotalla munuaistubulusten basofiliaa ja suurempi altistus munuaispapillan nekroosia. Suurella altistuksella myös koirilla todettiin poikkeavuuksia munuaisissa ja maha-suolikanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rofekoksibi (annos vähintään kaksinkertainen ihmiselle suositeltuun vuorokausiannokseen verrattuna systeemisen altistuksen perusteella laskettuna) huononsi rotan hedelmällisyyttä ja lisäsi alkioiden ja sikiöiden kuolleisuutta. Lisäksi todettiin lääkkeestä johtuva ductus arteriosuksen läpimitan pieneneminen, mikä on tunnettu tulehduskipulääkkeisiin liittyvä havainto. Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään poikkeavuuksia kehityksessä jopa 50 mg/kg/vrk annoksilla (rotilla tämä vastaa noin 29-kertaista ihmiselle suositeltua annosta systeemisen altistuksen perusteella laskettuna). (Ks. 4.3 ja 4.6). Kaniineilla ei kuitenkaan tutkittu metaboliitteja, joten kaniineilla saatujen tulosten kliinistä merkitystä on vaikea arvioida.

Tutkimuksessa, jossa poikaset annettiin sijaisemon imetettäväksi, poikasilla todettiin myrkytysvaikutuksia, jotka luultavasti johtuivat poikasten altistumisesta lääkeaineelle emojen maidon kautta (ks. 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa, kroscarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti ja keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei erityisiä tietoja.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkymätön PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 tai 98 tablettia.

Läpinäkymätön PVC/alumiiniläpipainopakkaus ("unit dose"), jossa on 50 tai 500 tablettia.

Valkoinen, pyöreä HDPE-purkki, jossa on valkoinen polypropyleenistä valmistettu ei-lapsiturvallinen korkki ja jossa on 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täydennetään maakohtaisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täydennetään maakohtaisesti.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään maakohtaisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään maakohtaisesti.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 12,5 mg/5 ml oraalisuspensio

<KEKSITTY NIMI (ks. Liite 1)> 25 mg/5 ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

12,5 mg/5 ml oraalisuspensio

5 ml oraalisuspensiota sisältää 12,5 mg rofekoksibia.

25 mg/5 ml oraalisuspensio

5 ml oraalisuspensiota sisältää 25 mg rofekoksibia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

<KEKSITTY NIMI> on läpinäkyvä, valkoinen tai vaaleankeltainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelrikon tai nivelreuman oireiden hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

<KEKSITTY NIMI> annetaan suun kautta.

<KEKSITTY NIMI> voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen.

<KEKSITTY NIMI>-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samaa vaikuttavaa ainetta, rofekoksibia, sisältävien valmisteiden kanssa.

Nivelrikko

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa. Jos tämä annos ei ole riittävä lievittämään joidenkin potilaiden oireita, saattaa annoksen lisääminen 25 mg:an kerran vuorokaudessa lisätä tehoa. 25 mg:n vuorokausiannosta ei pitäisi ylittää.

12,5 mg:n vuorokausiannosta varten on saatavilla myös 12,5 mg/5 ml oraalisuspensio.

Nivelreuma

Suosittelu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa. Nivelreumapotilailla 50 mg:n vuorokausiannos ei saanut aikaan merkittävää lisätehoa verrattuna 25 mg:n vuorokausiannokseen. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 25 mg.

25 mg:n vuorokausiannosta varten on saatavilla myös 25 mg/5 ml oraalisuspensio.

Iäkkäät potilaat: iäkkäiden potilaiden (yli 65-vuotiaiden) hoito tulisi aloittaa pienemmällä annoksella (12,5 mg vuorokaudessa). Lisättäessä iäkkään potilaan vuorokausiannosta 12,5 mg:sta 25 mg:an tulee noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta: poikkeavan annostuksen käyttö ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan

vajaatoiminta (Child-Pugh –pistemäärä 5-6). Pienintä suositeltua annosta, 12,5 mg kerran vuorokaudessa, ei pidä ylittää potilailla, joilla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -pistemäärä 7-9 tai seerumin albumiini 25-35 g/l). Erityisesti keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa, joten varovaisuutta on noudatettava (ks. 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: poikkeavan annostuksen käyttö ei ole tarpeen nivelrikkopotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-80 ml/min (ks. 4.4 ja 5.2). Tällä hetkellä on saatavilla vain vähän tietoja niiden nivelreumapotilaiden hoidosta, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30-80 ml/min.

Lapsipotilaat: <KEKSITTY NIMI>-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (ks. 6.1).

Aktiivinen ulkustauti tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, jotka ovat saaneet bronkospasmin, akuutin riniitin, nenäpolyyppeja, angioneuroottisen ödeeman, nokkosihottuman tai allergiatyypisiä oireita käytettyään asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä mukaanlukien COX 2 (syklo-oksigenaasi) –inhibiittoreita.

Raskauden kolmas trimesteri ja imetys (ks. 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini alle 25 g/l tai Child-Pugh -pistemäärä vähintään 10).

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Vaikea-asteinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska rofekoksibin sekä muiden syklo-oksigenaasi 2 –inhibiittoreiden ja tulehduskipulääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enemmän suurempia annoksia käytettäessä, on potilaita tarkkailtava annosta suurennettaessa. Jos toivottua tehon lisäystä ei saada, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. 4.2).

Ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita (mahasuolikanavan perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa), joista jotkut ovat olleet fataaleja, on esiintynyt hoidettaessa potilaita rofekoksibilla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilailta, joilla on suurin vaara saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten vaara kasvaa, kun rofekoksibia, jotain muuta COX 2 –inhibiittoria tai tulehduskipulääkettä käytetään yhdessä (myös pieninä annoksina otetun) asetyylisalisyylihapon kanssa.

COX 2 -selektiiviset inhibiittorit eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonitautien profylaksiassa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Koska rofekoksibi ei estä verihiutaleiden aggregaatiota, mahdollista trombosittejä estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihapo) ei pidä lopettaa. Tarpeen vaatiessa on harkittava sen aloittamista potilaille, jotka ovat vaarassa saada tai joilla on aikaisemmin ollut kardiovaskulaarisia tai muita tromboottisia

sairauksia (sydäninfarkti, angina pectoris, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriöt, aivoiskemia) tai joille on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perifeerinen verisuonileikkaus. On kuitenkin otettava huomioon, että käytettäessä rofekoksibia 25 mg yhdessä pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) kanssa endoskooppisia haavaumia esiintyy enemmän kuin käytettäessä asetyylisalisyylihappoa yksinään (ks. 4.5 ja 5.1).

Lääkettä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus COX 2 -selektiivisten inhibiittorien edellä esitetyn farmakodynaamisen ominaisuuden vuoksi. Asianmukaisesti toimenpiteisiin on ryhdyttävä ja harkittava rofekoksibihoidon lopettamista, jos näiden potilaiden tilassa on havaittavissa oireitten pahenemista.

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Siksi rofekoksibin antaminen potilaalle, jolla munuaisperfuusio on heikentynyt, voi vähentää prostaglandiinien muodostusta ja sitä kautta huonontaa munuaisten verenvirtausta ja munuaistoimintaa. Vaara on suurin potilailla, joilla on ennestään merkitsevästi heikentynyt munuaistoiminta, sydämen dekompensoitio tai maksakirroosi. Tällaisten potilaiden munuaistoiminnan seuraamista on harkittava.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa rofekoksibihoitoa potilaalle, jolla on huomattava nestevajaus. Potilaan nestetasapainon palauttaminen on suositeltavaa ennen rofekoksibihoidon aloittamista.

Rofekoksibia käytävillä potilailla on havaittu nesteretentiota, turvotuksia ja hypertensiota. Nämä vaikutukset näytävät olevan suhteessa annokseen ja niitä esiintyy enemmänkin rofekoksibin jatkuvan käytön yhteydessä ja käytettäessä suurempia terapeutisia annoksia. Rofekoksibihoitoon liittyvää verenpaineen kohoamista on raportoitu samassa määrin tai satunnaisesti vähän useammin kuin mitä joidenkin muiden vastaavina annoksina käytettyjen tulehduskipulääkkeiden yhteydessä. Koska rofekoksibihoito saattaa aiheuttaa nesteretentiota, lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio tai jolla on ennestään turvotuksia jostakin muusta syystä. Rofekoksibin antaminen näille potilaille tulee aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella. (ks. 4.5).

Annettaessa rofekoksibia iäkkäälle potilaalle tai potilaalle, jolla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, potilasta tulee seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Vakavia ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien rofekoksibin, kliinisen käytön yhteydessä (ks. 4.8). Yliherkkyysreaktioita (anafylaksia, angioödeema) on raportoitu, kun potilaat ovat saaneet rofekoksibia (ks. 4.8). Rofekoksibihoito on keskeytettävä heti, kun ensimmäiset yliherkkyysoireet ilmaantuvat.

Rofekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehdusoireet.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa antikoagulanttia (ks. 4.5).

Rofekoksibia kuten ei muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään estävän syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 4.6, 5.1 ja 5.3).

Kliinisissä tutkimuksissa noin yhdellä prosentilla rofekoksibihoitoa saaneista potilaista on havaittu kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (pitoisuus vähintään noin kolminkertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna).

Potilasta, jolla on maksan toimintahäiriön oireita ja/tai merkkejä, tai jolla maksan toimintakokeen tulos on ollut epänormaali, tulee seurata pysyvästi epänormaalien maksan toimintakokeetulosten havaitsemiseksi. Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat jatkuvasti epänormaaleja (pitoisuudet kolminkertaisia normaaliarvojen ylärajaan verrattuna), rofekoksibihoito tulee lopettaa.

Lapsipotilaat: Rofekoksibia ei ole tutkittu lapsilla, joten sitä tulee antaa vain aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyvät interaktiot

Kun pitkäaikaista varfariinihoitoa saaville, hoitotasapainossa oleville potilaille annettiin 25 mg rofekoksibia vuorokaudessa, tromboplastiiniaika (INR) piteni noin 8 %. Potilailla, jotka käyttivät kliinisiä annoksia rofekoksibia samanaikaisesti varfariinin kanssa, on ilmoitettu esiintyneen tromboplastiiniajan (INR) pitenemistä, minkä vuoksi varfariinihoito keskeytettiin. Osassa tapauksista tämä edellytti antikoagulanttihoidon lopettamista. Potilailla, jotka käyttivät rofekoksibia ja fluindioni-antikoagulanttia, on ilmoitettu esiintyneen yksittäisinä tapauksina tromboplastiiniajan (INR) pidentymistä. Tämän vuoksi suun kautta annosteltavia antikoagulantteja saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) tulee seurata tarkasti erityisesti ensimmäisten päivien aikana rofekoksibihoitoa aloitettaessa tai sen annosta muutettaessa (ks. 4.4).

Kun lievää tai keskivaikavaa hypertensiota sairastaville potilaille annettiin 25 mg rofekoksibia vuorokaudessa samanaikaisesti ACE-estäjän (benatsepriili, 10-40 mg/vrk) kanssa neljän viikon ajan, verenpainetta alentava vaikutus väheni hieman (keskivaltimopaine lisääntyi keskimäärin 2,8 mmHg) verrattuna pelkkään ACE-estäjähoitoon. Muiden syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden tavoin ACE-estäjän ja rofekoksibin samanaikainen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille saattaa joissakin tapauksissa edelleen heikentää munuaisten toimintaa. Munuaisten toiminta yleensä palautuu, kun hoito lopetetaan. Nämä interaktiot tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja ACE-estäjää.

Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös heikentää beetasalpaajien ja diureettien antihypertensiivistä vaikutusta sekä diureettien muita vaikutuksia. Rofekoksibin mahdollisista interaktioista beetasalpaajien tai diureettien kanssa ei ole tutkimustuloksia.

Vakaassa tilassa 50 mg rofekoksibia kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut pienen asetyylisalisyylihappoannoksen trombosyyttejä estävään vaikutukseen. Suurempien asetyylisalisyylihappoannosten tai muiden tulehduskipulääkkeiden antamista yhdessä rofekoksibin kanssa tulee välttää.

Käytettäessä rofekoksibia 25 mg ja pientä annosta (81 mg) asetyylisalisyylihappoa samanaikaisesti endoskooppisten haavaumien määrä lisääntyy enemmän kuin käytettäessä pientä asetyylisalisyylihappoannosta yksinään (ks. 5.1).

Siklosporiinin tai takrolimuusin antaminen samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaistoimintaa tulee seurata käytettäessä samanaikaisesti rofekoksibia ja jompaa kumpaa näistä lääkeaineista.

Farmakokinetiikkaan liittyvät interaktiot

Rofekoksibin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä litiumin pitoisuutta plasmassa. Rofekoksibin klinisen käytön yhteydessä on raportoitu plasman litiumarvojen nousua.

Kun potilaille, jotka saivat kerran viikossa 7,5-20 mg metotreksaattia nivelreuman hoitoon, annettiin <KEKSITTYä NIMEÄ> 12,5, 25 tai 50 mg:n annos kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, sillä ei ollut vaikutusta potilaiden plasman metotreksaattipitoisuuksiin ($AUC_{(0-24\text{ h})}$). Kun 7,5-15 mg metotreksaattia viikossa saaville nivelreumapotilaille annettiin kymmenen vuorokauden ajan kerran vuorokaudessa 75 mg rofekoksibia (3-6 -kertainen annos nivelrikon hoitoon suositeltuihin annoksiin verrattuna), potilaiden plasman metotreksaattipitoisuudet ($AUC_{(0-24\text{ h})}$) lisääntyivät 23 %.

Metotreksaatin toksisten vaikutusten asianmukaista seuranta tulee harkita, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti rofekoksibia ja metotreksaattia.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu interaktiota digoksiinin kanssa. Kuitenkin potilaita, joilla on korkea digoksiinimyrkytyksen riski, on seurattava annettaessa rofekoksibia ja digoksiinia samanaikaisesti.

Rofekoksibin ja varfariinin sekä rofekoksibin ja teofylliinin interaktioista *in vivo* –saadut tiedot viittaavat siihen, että rofekoksibilla saattaa olla vähäinen sytokromia P1A2 inhiboiva vaikutus. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti rofekoksibia ja muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti sytokromin P1A2 välityksellä (esim. takriini, tsileutoni, olantsapiini ja klotsapiini). Kun rofekoksibia 12,5, 25 tai 50 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan saaneille terveille henkilöille annettiin yksi 300 mg:n annos teofylliiniä, plasman teofylliinipitoisuudet ($AUC_{(0-\infty)}$) kohosivat 38-60 %. Plasman teofyllinipitoisuuksien riittävää seuranta on harkittava, kun rofekoksibihoito aloitetaan tai sitä muutetaan potilailla, jotka saavat teofylliiniä.

Rofekoksibin kykyä inhiboida tai indusoida sytokromi P3A4 -aktiivisuutta ihmisessä selvitettiin tutkimuksessa, jossa koehenkilöt saivat joko midatsolaamia suun kautta tai erytromysiiniä laskimoon, minkä jälkeen analysoitiin uloshengitysilma. Rofekoksibi (25 mg/vrk 12 vuorokauden ajan) indusoi vähäisessä määrin midatsolaamin sytokromi P3A4 -välitteistä metaboliaa siten, että midatsolaamin pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pieneni 30 %. Pieneneminen johtui todennäköisesti rofekoksibin aikaansaaman suolen sytokromin P3A4 induktion aiheuttamasta lisääntyneestä ensikierron metaboliasta. Rofekoksibi (75 mg/vrk 14 vuorokauden ajan) ei vaikuttanut merkittävästi erytromysiinin demetylaatioon plaseboon verrattuna, mikä osoittaa, ettei maksan sytokromin P3A4 induktiota tapahtunut.

Vaikka rofekoksibi indusoi vähäisessä määrin suolen sytokromi P3A4 -aktiivisuutta, tällä ei oleteta olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta ensisijaisesti sytokromin P3A4 välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa käytettäessä samanaikaisesti sytokromin P3A4 substraatteja.

Lääkeaineinteraktiotutkimuksissa rofekoksibi ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi prednisonin/prednisolonin eikä ehkäisytablettien (etinyyliestradioli:noretisteroni 35:1) farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimusten perusteella rofekoksibin ei oleteta inhiboivan sytokromeja P450 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1, joskaan *in vivo* -tutkimuksia aiheesta ei ole tehty.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset rofekoksibin farmakokinetiikkaan

Rofekoksibin pääasiallinen aineenvaihduntareitti on pelkistymisen *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibiksi (niiden hydroksihapoiksi). Sytokromi P -välitteinen metaboloituminen ei ole rofekoksibin tärkein aineenvaihduntareitti, jollei läsnä ole voimakkaita sytokromi P450 -entsyymien induktoreita.

Kun rofekoksibia ja voimakasta sytokromi P -entsyymien induktoria, rifampisiinia, annettiin samanaikaisesti, rofekoksibin pitoisuudet plasmassa vähenivät kuitenkin noin 50 %. Näin ollen 25 mg rofekoksibiannoksen käyttöä on syytä harkita, kun potilaalle annetaan rofekoksibia samanaikaisesti voimakkaan maksametabolian induktorin kanssa.

Ketokonatsolin (voimakas sytokromin P3A4 inhibiittori) antaminen ei vaikuttanut rofekoksibin farmakokinetiikkaan plasmassa. Simetidiini ja antasidit eivät vaikuta kliinisesti merkitsevässä määrin rofekoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Rofekoksibia kuten ei muitakaan lääkeaineita, joiden tiedetään estävän syklo-oksigenaasi 2:ta, ei suositella annettavaksi naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. 5.1).

Rofekoksibin käyttö on kontraindikoitu raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, sillä kuten muutkin tunnetut prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet se saattaa heikentää kohdun supistuksia ja aiheuttaa ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen (ks. 4.3).

Rofekoksibin käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu asianmukaisissa, hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joten sitä ei tule käyttää raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana ellei lääkkeestä mahdollisesti potilaalle saatava hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara (ks. 5.3).

Imetys

Rofekoksibin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Rofekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon. Rofekoksibia käyttävien naisten ei pidä imettää (ks. 4.3 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan tulee pidättäytyä autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos hänellä esiintyy pyöräytystä, huimausta tai uneliaisuutta rofekoksibin käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin turvallisuutta on selvitetty noin 11 600 ihmisellä, joista noin 1000 on saanut valmistetta vähintään vuoden ajan.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä nivelrikko- tai nivelreumatutkimuksissa, joissa potilaat saivat 12,5 mg tai 25 mg rofekoksibia enimmillään kuuden kuukauden ajan, tai lääkkeen kliinisen käytön yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli rofekoksibia saaneiden ryhmässä suurempi kuin plaseboryhmässä.

[Erittäin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (>1/1000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1000), erittäin harvinaiset (< 1/10 000) mukaanlukien yksittäiset raportit].

Veri- ja imukudos:

Yleiset: hematokriitin lasku

Melko harvinaiset: hemoglobiinin lasku, erytrosyyttien lasku, leukosyyttien lasku

Erittäin harvinaiset: aplastinen anemia, pansytopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Erittäin harvinaiset: yliherkkyysoireet, mukaanlukien angioödeema, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinaiset: painon nousu

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset: masennus, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

Erittäin harvinaiset: ahdistuneisuus, sekavuus, aistiharhat

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: unettomuus, uneliaisuus, huimaus

Erittäin harvinaiset: epilepsian paheneminen, parestesiat, aseptinen meningiitti

Silmät:

Erittäin harvinaiset: näön hämärtyminen

Korvat, nenä ja nielu:

Melko harvinaiset: tinnitus

Sydän:

Harvinaiset: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erittäin harvinaiset: sydämentykytykset, sydäninfarkti, keuhkoödeema

Verisuonisto:

Yleiset: kohonnut verenpaine

Erittäin harvinaiset: aivoverenvuoto, hypertensiivinen kriisi, vaskuliitti

Hengitystie-elimistö:

Melko harvinaiset: hengenahdistus

Erittäin harvinaiset: bronkospasmit

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: vatsakipu, närästys, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia

Melko harvinaiset: vatsan turvotus, ummetus, suun haavaumat, oksentelu, ilmavaivat, happorefluksi

Harvinaiset: mahahaava, maha-suolikanavan perforaatio ja verenvuoto (lähinnä iäkkäillä potilailla), gastriitti

Erittäin harvinaiset: tulehduksellisen suolistosairauden paheneminen, paksusuolentulehdus, haimatulehdus

Maksan ja sapen toiminnan häiriöt:

Yleiset: ALATin nousu, ASATin nousu

Melko harvinaiset: AFOSin nousu

Erittäin harvinaiset: maksatoksisuus, mukaanlukien hepatiitti, johon voi liittyä keltaisuutta, maksan vajaatoiminta

(ks. 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: kutina, ihottuma,

Melko harvinaiset: atooppinen ekseema

Erittäin harvinaiset: hiustenlähtö, valoherkkyys, nokkosihottuma, iho- ja limakalvohaitat sekä vakavat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Tuki- ja liikuntaelimistö:

Melko harvinaiset: lihaskrampit

Munuaiset ja virtsatie-elimet:

Melko harvinaiset: seerumin urean nousu, seerumin kreatiniinin nousu, proteiuria

Erittäin harvinaiset: hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriöt, mm. munuaisten vajaatoiminta, mikä tavallisesti korjaantuu, kun hoito lopetetaan (ks. 4.4), interstitiaalfriitti

Sukuelinten häiriöt:

Erittäin harvinaiset: kuukautishäiriöt

Yleisoireet ja annostuspaikkaan liittyvät:

Yleiset: turvotus tai nesteretentio

Melko harvinaiset: voimattomuus/väsymys, rintakipu

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset olivat samankaltaisia potilailla, jotka saivat rofekoksibia vuoden ajan tai kauemmin.

Muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on todettu nefroottista syndroomaa eikä sitä voida sulkea pois rofekoksibinkaan osalta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin antaminen enimmillään 1000 mg:n kerta-annoksena ja enimmillään 250 mg:n vuorokausiannoksena 14 vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkitseviä toksisia vaikutuksia.

Yliannostus on syytä hoitaa tavanomaisin toimenpitein, esim. poistaa imeytymätön lääke mahalaukanavasta, seurata potilaan kliinistä tilaa ja tarpeen mukaan aloittaa elintoimintoja tukeva hoito.

Rofekoksibi ei poistu verestä hemodialyysissä; rofekoksibin poistumisesta verestä peritoneaalidialyysissä ei tiedetä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit

ATC-koodi MO1 AH02

Rofekoksibi on suun kautta otettava, kliinisellä annosalueellaan selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) inhibiittori.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: syklo-oksigenaasi 1 ja syklo-oksigenaasi 2. COX 2 -isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanooidien synteesissä. Syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymi vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). Syklo-oksigenaasi 2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. Syklo-oksigenaasi 2:ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Tilastollisesti merkitsevää syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota ei ole todettu ihmisellä millään rofekoksibiannoksella. *In vitro* -tutkimusten perusteella syklo-oksigenaasi 1 saattaisi inhiboitua, jos rofekoksibia annetaan pitkäaikaisesti yli 250 mg/vrk.

Rofekoksibin anti-inflammatoriset vaikutukset on osoitettu tavanomaisin koe-eläinmallein, joita käytetään tutkittaessa tulehduskipulääkkeitä.

Kaikissa kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa rofekoksibi inhiboi annosvasteisesti syklo-oksigenaasi 2 -isoentsyymiä siten, että 12,5 mg/vrk ja 25 mg/vrk inhiboivat sitä noin 70-prosenttisesti ja 375 mg/vrk ja 1000 mg:n kerta-annos noin 95-prosenttisesti verrattuna plaseboon. Mitään annosvasteista syklo-oksigenaasi 1:n inhibitiota plaseboon verrattuna ei todettu. Rofekoksibi ei estänyt mahalaukun prostaglandiinisynteesiä, eikä se vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Laajassa nivelreumapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (noin 8000 potilasta) on verrattu rofekoksibin (50 mg kerran vuorokaudessa, kaksi kertaa suurin suositeltu annos) ja naprokseenin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta pitkäaikaishoidossa. Vakavien kardiovaskulaaristen tromboembolisten haittatapahtumien määrä oli naprokseenia saaneilla potilailla merkitsevästi alhaisempi kuin potilailla, joita hoidettiin rofekoksibilla: 0.70 ja 1.67 tapausta 100 potilasvuotta kohden. Joidenkin COX-1 entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden ja COX-2 selektiivisten estäjien vaikutus verihiiutaleiden toimintaan on erilainen. Tällä saattaa olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla

on suuri tromboembolioiden vaara. (Ks. 4.4.) COX 2 –selektiiviset inhibiittorit vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiiutaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Rofekoksibia on tutkittu nivelrikon oireenmukaisessa hoidossa. Lääkkeen tehoa tutkittiin ensisijaisesti vain joko lonkan tai polven niveliin, mutta tutkittavassa populaatiossa 33 %:lla potilaista oli nivelrikko myös interfalangisissa nivelissä, 21 %:lla peukalossa ja 35 %:lla selkärangassa. Rofekoksibi vähensi merkittävästi kipua nivelrikkopotilailla viikon hoidon jälkeen (ensimmäinen ajankohta, jolloin tehoa arvioitiin). Arviointia ei tehty aikaisemmin kuin yhden viikon kohdalla. Tämän vuoksi rofekoksibin $T_{\max}$ (kaksi - neljä tuntia) tulee ottaa huomioon, kun halutaan saada aikaan välittömästi alkava vaikutus.

Rofekoksibia annoksena 25 mg vuorokaudessa tutkittiin nivelreuman oireiden mukaisessa hoidossa. Nivelreumapotilaissa 25 mg:n vuorokausiannos rofekoksibia paransi huomattavasti sairauteen liittyviä vasteen mittareita, mukaanlukien kipu ja toimintakyky. Hyödylliset vaikutukset kestivät 12 viikon plasebokontrolloidun jakson ajan. Merkittävää lisätehoa ei havaittu 50 mg:n annoksella verrattuna 25 mg:n annokseen.

Kahta nivelrikkopotilaille tehtyä 24 viikon endoskooppitutkimusta koskeneen etukäteen määritellyn yhteisanalyysin mukaan niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin endoskopiassa maha-pohjukaissuolihaava 12 viikon kuluttua tutkimuksen alusta, oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko lääkityksenä plasebo, rofekoksibi 25 mg/vrk vai rofekoksibi 50 mg/vrk. Kummassakin tutkimuksessa maha-pohjukaissuolihaavan kumulatiivinen ilmaantuvuus 12 ja 24 viikon aikana oli merkittävästi pienempi rofekoksibia saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat ibuprofeenia 2400 mg/vrk. Lisäksi nivelrikkopotilaille tehdyssä 12-viikon endoskooppitutkimuksessa endoskopiassa todettujen maha-pohjukaissuolihaavaumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli merkittävästi suurempi potilailla, jotka saivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa (81 mg) ja 25 mg rofekoksibia kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka saivat vain pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) kerran vuorokaudessa, mutta ilmaantuvuus oli yhtä suuri potilailla, jotka saivat pelkkää ibuprofeenia 2400 mg vuorokaudessa. Endoskooppisia haavaumia todettiin kaksi kertaa useammin 65-vuotiaissa ja tätä vanhemmissa potilaissa kuin nuoremmassa potilaissa, kun he saivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa yhdessä rofekoksibin kanssa. Tutkimuksia ei ole tehty potilaille, jotka saavat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa yhdessä ibuprofeenin kanssa. Nivelreumapotilaille tehdyssä 12 viikon kaksoissokko, plasebo- ja aktiiviaiainekontrolloidussa endoskopiitutkimuksessa maha- ja pohjukaissuolihaavaumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 12 viikon aikana merkittävästi pienempi potilailla, jotka saivat rofekoksibia 50 mg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa suurin suositeltu annos), kuin potilailla, jotka saivat naprokseenia 500 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kahdeksaa kliinistä tutkimusta koskeneen etukäteen määritellyn yhteisanalyysin mukaan diagnosoitujen maha-suolikanavan yläosan perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli merkittävästi pienempi rofekoksibihoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat jotakin vertailulääkkeenä ollutta tulehduskipulääkettä (diklofenaakkia 50 mg kolme kertaa vuorokaudessa, ibuprofeenia 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa tai nabumetonia 1500 mg vuorokaudessa. Näihin tuloksiin vaikuttivat ensisijaisesti ibuprofeenilla, annoksena 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa, saadut tulokset). Näissä tutkimuksissa todettiin 50 mg:n rofekoksibiannosta käytettäessä enemmän perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja kuin 25 mg:n annosta käytettäessä. Perforaatioita, haavaumia ja verenvuotoja esiintyi kuitenkin vähemmän kuin mitä vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä. Näistä tutkimuksista saatuja yhdistettyjä tietoja käytettiin vertailuna. Tutkimuksen keskeyttäminen maha-suolikanavaan liittyneiden haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa rofekoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa 12 kuukauden aikana. Etukäteen määriteltujen, lääkityksestä johtuvien, maha-suolikanavaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuudet olivat pienemmät rofekoksibia saaneiden potilaiden keskuudessa 12 kuukauden aikana; ero oli suurempi ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Vastaava perforaatioiden, haavaumien ja verenvuotojen ilmaantuvuuden väheneminen havaittiin laajassa nivelreumapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (n. 8000 potilasta). Asetyylisalisyylihappoa kardiovaskulaariseen profylaksiaan tarvitsevat potilaat eivät osallistuneet tutkimukseen. Rofekoksibi (50 mg kerran vuorokaudessa, kaksi kertaa suurin suositeltu annos)

verrattuna naprokseeniin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) vähensi merkittävästi maha-suolikanavaan liittyvien tapahtumien määrää: perforaatiot, haavaumat ja verenvuodot (2,08 vs. 4,49 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden), vaikeat perforaatiot, haavaumat ja verenvuodot (0,59 vs. 1,37 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja ylemmän- tai alemman maha-suolikanavan verenvuodot (1,15 vs. 3,04 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suositteluna 12,5 mg ja 25 mg annoksina suun kautta annettuna rofekoksibi imeytyy hyvin. Valmisteen keskimääräinen hyötyosuus suun kautta annettaessa on noin 93 %. Kun paastonneille aikuisille annettiin valmistetta 25 mg kerran vuorokaudessa ja lääkkeen kinetiikka oli saavuttanut vakaan tilan, huippupitoisuus plasmassa (geometrinen keskiarvo $C_{max} = 0,305$ mikrog/ml) todettiin noin kaksi-neljä tuntia (T_{max}) annoksen antamisesta. Pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{24h}) geometrinen keskiarvo oli 3,87 mikrog h/ml. <KEKSITTY NIMI>-tabletit ja <KEKSITTY NIMI>-oraalisuspensio ovat bioekvivalentteja.

Samanaikainen ruokailu ei vaikuta rofekoksibin farmakokinetiikkaan.

Jakaantuminen

Kun rofekoksibin pitoisuus ihmisen plasmassa on 0,05-25 mikrog/ml, noin 85 % rofekoksibista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Rofekoksibin jakaantumistilavuus (V_{dss}) ihmisessä on noin 100 litraa (noin 1,55 l/kg).

Rofekoksibi läpäisee rotan ja kaniinin istukan sekä rotan veri-aivoesteen.

Metaboloituminen

Rofekoksibi metaboloituu voimakkaasti siten, että noin 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana yhdisteenä virtsaan. Rofekoksibin pääasiallinen aineenvaihduntatie on pelkistymisen maksassa *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibiksi (niiden hydroksihapoiksi), ei siis hapettuminen sytokromi P450 -entsyymien avulla.

Ihmisellä on todettu kuusi rofekoksibin metaboliittia. Päämetaboliitteja olivat *cis*- ja *trans*-dihydrorofekoksibi (niiden hydroksihapot), jotka muodostivat noin 56 % virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta, sekä 5-hydroksiglukuronidimetaboliitti, joka muodosti lisäksi 9 % radioaktiivisuudesta. Päämetaboliiteilla joko ei ollut lainkaan mitattavissa olevaa syklo-oksigenaasia inhiboivaa aktiivisuutta, tai niillä oli heikko syklo-oksigenaasi 2:ta inhiboiva aktiivisuus.

Eliminaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin suun kautta 125 mg radioaktiivisesti merkittyä rofekoksibia, 72 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsan mukana ja 14 % ulosteiden mukana.

Rofekoksibi poistuu elimistöstä lähes yksinomaan metaboloituneena virtsan mukana. Kun rofekoksibia annetaan 25 mg kerran vuorokaudessa, plasman rofekoksibipitoisuus saavuttaa vakaan tilan neljässä vuorokaudessa. Kumulaatiosuhde on noin 1,7, jota vastaava kumulaation puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Annoksen ollessa 25 mg rofekoksibin arvioitu plasmapuhdistuma on noin 120 ml/min.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmissä

Iäkkäät potilaat: Lääkkeen farmakokinetiikka on samankaltainen iäkkäillä (65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla) ja nuoremmilla potilailla. Systeeminen altistus on noin 30 % suurempi iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla (ks. 4.2).

Sukupuoli: Rofekoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen miehillä ja naisilla.

Maksan vajaatoiminta: Keskimääräinen AUC-arvo oli samaa luokkaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 5-6) sairastavilla kirroosipotilailla, jotka olivat saaneet 25 mg:n kerta-annoksen rofekoksibia, kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskivaikeaa maksan

vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 7-9) sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet 12,5 mg rofekoksibia vuorokaudessa kymmenen päivän ajan, keskimääräinen vakaan tilan AUC-arvo oli noin 55 % suurempi kuin saman annoksen saaneilla terveillä koehenkilöillä. Keskipaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh -pistemäärä 7-9 tai seerumin albumiini 25-35 g/l) rofekoksibin enimmäisannos on 12,5 mg vuorokaudessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä yli 9 tai seerumin albumiini alle 25 g/l) sairastavilla potilailla ei ole tehty klinisiä eikä farmakokineettisiä tutkimuksia (ks. 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Rofekoksibin farmakokinetiikka 50 mg kerta-annoksen jälkeen ei ollut merkittävästi erilainen loppuvaiheeseen edennyttä munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla ja terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysin vaikutus lääkkeen poistumiseen oli vähäinen (dialyysipuhdistuma noin 40 ml/min) (ks. 4.3 ja 4.4).

Lapsipotilaat: Rofekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tutkimusten mukaan rofekoksibi ei ole genotoksinen, mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Rotilla tehdyssä rofekoksibin pitkäaikaistoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa rofekoksibi aiheutti suolistohaavaumia annoksilla, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli vastaava tai hiukan suurempi kuin ihmisen terapeuttisen annoksen aikaansaama systeeminen altistus. Altistus, joka oli moninkertainen ihmisellä saatavaan terapeuttiseen pitoisuuteen verrattuna, aiheutti rotalla munuaistubulusten basofiliaa ja suurempi altistus munuaispapillan nekroosia. Suurella altistuksella myös koirilla todettiin poikkeavuuksia munuaisissa ja maha-suolikanavassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rofekoksibi (annos vähintään kaksinkertainen ihmiselle suositeltuun vuorokausiannokseen verrattuna systeemisen altistuksen perusteella laskettuna) huononsi rotan hedelmällisyyttä ja lisäsi alkioiden ja sikiöiden kuolleisuutta. Lisäksi todettiin lääkkeestä johtuva ductus arteriosuksen läpimitan pieneneminen, mikä on tunnettu tulehduskipulääkkeisiin liittyvä havainto. Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään poikkeavuuksia kehityksessä jopa 50 mg/kg/vrk annoksilla (rotilla tämä vastaa noin 29-kertaista ihmiselle suositeltua annosta systeemisen altistuksen perusteella laskettuna). (Ks. 4.3 ja 4.6). Kaniineilla ei kuitenkaan tutkittu metaboliitteja, joten kaniineilla saatujen tulosten kliinistä merkitystä on vaikea arvioida.

Tutkimuksessa, jossa poikaset annettiin sijaisemon imetettäväksi, poikasilla todettiin myrkytysvaikutuksia, jotka luultavasti johtuivat poikasten altistumisesta lääkeaineelle emojen maidon kautta (ks. 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ksantaanikumi, sorbitoliliuos, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, mansikka-aromi (Givaudan Roure) ja puhdistettu vesi. Säilytysaineina on käytetty natriummetyyliiparahydroksibentsoattia ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoattia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei erityisiä tietoja.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ruskea lasipullo, jossa on lapsiturvallinen korkki ja joka sisältää 150 ml oraalisuspensiota.

Pakkauksessa on polystyreenistä valmistettu 5 ml:n mittalusikka.

Pakkauskoot: 1 tai 2 pulloa pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ravistettava hyvin ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täydennetään maakohtaisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täydennetään maakohtaisesti.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään maakohtaisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään maakohtaisesti.